

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Acción de los estrogénos sobre endometrio y mama de
monas castradas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Juan Meseguer Martinez

Madrid, 2015

R. 43. 705

2A 1114

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



531192275X

ACCION DE LOS ESTROGENOS

SOBRE

ENDOMETRIO Y MAMA DE MONAS CASTRADAS

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Prof. BOTELLA LLUSIA.

Realizada por D. JUAN MESEGUER MARTINEZ

Madrid, Junio de 1. 973.

S A L U D O

Desde aquí, rindo tributo de agradecimiento al Profesor Bottella Llusíá, gracias a su ayuda y consejos me ha sido posible - llegar a presentar este trabajo, objeto de Tesis, que solo tiene el mérito de haberla realizado con todo entusiasmo.

También hago partícipe de mi agradecimiento a los Profesores Nogales y Sánchez Garrido por su colaboración y estímulo más directo, así como a todos aquellos que me han ayudado, de algún modo, en la terminación de esta Tesis, que, ciertamente y en este momento, me satisface con plenitud.

INDICE

I - INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO

- ESTROGENOS EN GENERAL

- ESTROGENOS y ENDOMETRIO

- ESTROGENOS Y MAMA

- APENDICE: LA SUPRARRENAL COMO FUENTE DE ESTROGENOS

II - MATERIAL Y METODOS

III - RESULTADOS

IV - ICONOGRAFIA

V - COMENTARIOS

VI - CONCLUSIONES

VII- BIBLIOGRAFIA.

I· INTRODUCCION

Y

PLANTEAMIENTO

INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO

Desde el confuso origen de la civilización humana, hace ya miles de años, parece ser que datan los primeros conocimientos, a modo empírico, de los efectos hormonales del ovario. Fueron los chinos y los egipcios, creadores geniales en las ciencias y artes, los que, con gran antelación al resto de los pueblos, tuvieron conocimiento de algunas propiedades de lo que hoy llamamos estrógenos. Observaron que la castración determinaba cambios notables en la morfología del individuo, considerando a las gónadas como verdaderas fuentes de energía capaces de proporcionar un impulso vital a los tejidos.

En el siglo II a.J.C., GALENO localizaba en el ovario la base genética de la hembra. Tuvieron que pasar varios siglos para llegar a 1.672, cuando DE GRAFF descubriera la fisiología del folículo ovárico, motivo, que dió como agradecimiento, el que lleve su nombre hasta el momento actual. Posteriormente en 1.827 VON BAER aisló del folículo la célula germinal.

Es a partir de principio de nuestro siglo, cuando verdaderamente se han llegado a alcanzar los máximos conocimientos a este respecto. KNAUER, MARSHALL y JOLLY en 1.906 -

fueron los primeros que obtuvieron resultados experimentales inyectando extractos de glándulas gonadales en animales, observando que estas inyecciones evitaban los cambios que suponía la castración.

FRANK en 1.917 descubre la acción estimulante de extractos ováricos de vaca en conejos, consiguiendo, tras inyectar líquido folicular durante varios días, producir un considerable aumento del tamaño de los oviductos. De igual modo, HALBAN, demostró como todos los fenómenos de la castración, incluyendo la atrofia del aparato genital, podía ser evitado con la inyección de extractos de ovario y líquido folicular.

ALLEN y DOISY (2) en 1.923, demostraron que la inyección del líquido folicular procedente de ovario de cerdo, administrado a conejos y ratas castradas, producía a las 48 horas la congestión e hiperemia del aparato genital. Se trata de la confección de un test biológico para la demostración de los extractos de ovario en la rata y coneja.

Apartir de 1.929, por separado, DOISY (73), BUTENANDT (40) y LAQUEUR aislan en forma cristalizada la foliculina o estrina. Tres años más tarde, independientemente BUTENANDT y MARRIAN hallan la formula constitucional de la estrona.

La última etapa en el descubrimiento de los estrógenos se inicia en el año 1.933 con la obtención sintética de estos esteroides, realizada por SCHWENK y HYLDEBRANDT, que obtuvieron artificialmente un producto de reducción de la foliculina: la dehidrofoliculina o estradiol en sus dos formas isoméricas alfa y beta, observando que sus propiedades estrogénicas era de 4 a 8 veces mayores que las de la propia foliculina.

Posteriormente en el segundo lustro de los años 30, DODDS y colb. sintetizaron la mayor parte de los estrógenos artificiales.

Hoy en día, el sentir de los autores moderno, y basándose en su actividad, considera al estradiol como la verdadera hormona natural de mayor actividad feminizante y estrogénica. No obstante, y aunque la literatura sobre estrógenos está en pleno auge, la investigación sobre estas sustancias dista mucho de estar terminada.

Estas razones, y otras, han sido las que nos ha inducido a confeccionar esta tesis con el ánimo de conocer la función estrogénica, no solo en su calidad de hormona morfogenética, sino como posible responsable en la producción de neoformaciones malignas en aquellos órganos de la economía que mayor dependencia y de más alto rango estrogénico se le impugna.

Para ello nos hemos propuesto montar un modelo experimental cuyos resultados pueden ser trasladados, con las reservas naturales, a la especie humana. Hemos utilizado dos razas de primates que ocupan un distinto escalón en la escala evolutiva, en la creencia que las conclusiones obtenidas nos proporcionarían una mejor información, debido a que sus mecanismos biológicos están más próximos a los humanos. Nuestro campo de investigación se ha limitado a la acción de los estrógenos sobre el endometrio y mama, ya que es en los carcinomas originados a estos dos niveles, donde, con mayor énfasis y grado de verosimilitud, se asegura una dependencia hormonal.

Múltiples han sido los factores que se han barajado como responsables o coadyuvantes en la génesis o evolución del cáncer; un papel más o menos importante ha sido atribuido a los esteroides sexuales. De todos ellos, son tres fundamentalmente los que actualmente se manejan en la etiología de los procesos malignos: Factores cromosómicos, factores víricos y factores endocrinos.

En nuestra línea de investigación se ha especulado en lo que respecta al carcinoma, con la concurrencia en mayor o menor proporción de los tres grupos de factores expuestos.

La incidencia de los factores cromosómicos fué señalada por MURRAY, ANDERSON, - SLYE etc., basando sus conclusiones preferentemente en los resultados obtenidos con cepas de ratones casi totalmente homocigóticos. Por lo que respecta a la especie humana, y en cuanto se refieren al componente genotípico, puede afirmarse que, dada la enorme heterozigosis de la misma y la imposibilidad de obtener la menor pureza genética, no se observa en ella nada que se asemeje a lo que acontece en las estirpes puras de animales, concreta-

mente ratones. Nuestro compatriota GUIJOSA PERNUS (168) estudiando 5.500 enfermos del Instituto Nacional de Oncología llega a la conclusión de que, en el cáncer humano considerado en su conjunto, la herencia juega un papel evidente, aunque discreto.

Los factores víricos, en el carcinoma de mama, se basaron en principio, en los ya clásicos trabajos de BITTNER que señaló en el año 1.936 la existencia de un factor que por - transmitirse por la leche recibió el nombre de "factor lácteo" o "factor de BITTNER" - (MTA o MTV, anagramas con el que se le conoce internacionalmente). Más tarde TAYLOR en el Jackson Memorial Hospital prosiguió los trabajos de BITTNER determinando hacia el - año 1.943 que el denominado "factor lácteo" era un factor vírico.

En investigaciones más recientes TIMOFEYENSKY señaló la existencia de dicho factor vírico en la leche humana, hecho que últimamente ha sido señalado por MOORE y su grupo de investigadores (1.971), que encuentran, trabajando sobre leche de mujeres en la Comunidad Parsi de Bombay, unas partículas víricas que consideran similares al factor vírico de BITTNER.

Recientemente un equipo de científicos de la Universidad de Chicago han descubierto en células carcinomatosas de úteros humanos, material procedente de virus que puede ser lo que represente las instrucciones para la iniciación del proceso canceroso. La experimentación, llevada a cabo por ROIZMAN y colb., ha encontrado fragmentos de DNA viral integrado con el DNA del huesped (una partícula por célula), que indica, según los autores, que el material viral existía ya en estadios muy precoces del proceso canceroso.

La dependencia de factores endocrinos se ha venido manejando por múltiples investigadores desde principios del siglo, encontrando mayor incidencia de carcinomas de mama y endometrio en animales inyectados con grandes dosis de estrógenos. Como quiera que este aspecto es el que nos compete, ampliamos su estudio en capítulos siguientes.

=====

El gran campo científico en el panorama actual resulta difícil de abarcar en su totalidad. Por eso hemos realizado una meticulosa revisión de la literatura, preferentemente orientada en aquellos aspectos que conciernen más de cerca el comportamiento de la hormona en el organismo y su actuación en la intimidad de la célula, así como, la relación de dependencia con el carcinoma de endometrio y mama. No se ha podido realizar de una manera exhaustiva, merced al voluminoso número de trabajos que versan sobre el problema. Intencionadamente hemos dejado, al margen, aspectos referentes a otros factores etiopatogénicos señalados, por considerar que se encontraban fuera de nuestra investigación, aunque, para ser justo, nos ha parecido conveniente el referir, de un modo superficial, la influencia del factor vírico en este aspecto, dado que en la actualidad es un tema de prolífera investigación por numerosos autores, entre los que se incluyen un equipo de miembros de nuestra Cátedra, que con gran acierto están llegando a conclusiones francamente sensacionales.

Así pues, a continuación, pasamos a estudiar, por orden consecutivo: los estrógenos en general, estrógenos y endometrio, y estrógenos y mama.

ESTROGENOS EN GENERAL

Los procesos patológicos que se originan en la mama y endometrio, efectores de alto rango estrogénico, exigen un conocimiento básico de estas sustancias tanto desde el punto de vista químico, como de las características biológicas de mayor interés en su calidad de hormona esteroidea.

Desde los primeros descubrimientos de ALLEN, DOISY, CORNER y otros, se ha hablado tanto de estas importantes sustancias y se han identificado tal número de nuevos compuestos, que consideramos apropiado revisar los conocimientos actuales en aquellos aspectos que conciernen más de cerca nuestros propósitos.

Científicos de la Organización Mundial de la Salud, ha dado en 1.965 la definición de estrógenos, como: "Aquellas sustancias que provocan en el útero de las hembras de los mamíferos las modificaciones características de la fase proliferativa y en el epitelio vaginal, la que-

ratización de las células más superficiales, cuando actúan directamente sobre las células de esos tejidos".

Según GOLDZIEHER (102), el término "estrógeno" es una definición operacional de biología, no una definición química. Tal denominación engloba todos aquellos compuestos, cualquiera que sea su estructura, que tienen la propiedad de producir el "estro" o "celo" en el animal de experimentación (roedores), junto con otros efectos asociados a nivel anatómico, celular y enzimático.

Esta propiedad estrogénica corresponde, ante todo, a la hormona segregada por el folículo ovárico: la folliculina u hormona sexual femenina, cuyas propiedades, la definen como el estrógeno por excelencia. Portadoras de esta misma acción, aunque en intensidad variable, son los catabolitos o productos de degradación de la hormona folicular, así como aquellas sustancias de origen sintético que, a través de modificaciones químicas, han adquirido propiedades estrogénicas. Se trata pues, de hormonas estrogénicas o estrógenos naturales (estrona, estradiol y estriol), y de estrógenos artificiales o drogas estrogénicas respectivamente.

Del grupo que componen las hormonas estrogénicas, es el estradiol la verdadera hormona producida por el organismo, y, por ende, el compuesto más activo y de mayor interés desde el punto de vista fisiológico y farmacológico. Sin embargo este compuesto, químicamente puro, no es muy adecuado para uso terapéutico, precisamente porque, cualquiera que sea la vía de administración, es metabolizado y eliminado rápidamente. La velocidad metabólica de aclaramiento, entendiéndose por tal: "El volumen de sangre totalmente depurada de un determinado esteroide en la unidad de tiempo, con el sujeto en condiciones basales", se calcula para el estradiol en, aproximadamente, 1.500 litros por día y por m² de superficie, lo que le supone una vida media de unos 70 minutos. Para lograr efectos adecuados habría que utilizar dosis muy altas lo que conllevaría una terapéutica incómoda y costosa.

Para subsanar este inconveniente, la industria química se ha valido de artificios químicos que modifican las acciones de los esteroides, razón, por la que nuestra investigación -

tiene como protagonista un derivado de este compuesto con cualidades particulares que detallaremos más adelante. Planteadas así las cosas, haremos un estudio sucinto de la estructura química de los preparados hormonales investigados.

El estradiol es un esteroide sexual perteneciente al grupo de las hormonas esteroideas, las cuales se denominan así por tratarse de sustancias de importancia biológica caracterizadas estructuralmente porque pueden considerarse derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno. Estas características químicas son semejantes a los esteroides de origen animal o vegetal, teniendo como ejemplo más típico el colesterol.

El esqueleto esteroideo lo constituye el hidrocarburo formado por tres núcleos exagonales llamado perhidrofenantreno, cuyos anillos se designan con las letras A, B y C, las cuales sumadas al anillo pentagonal del ciclopentano, con letra D, se obtiene el ciclopentanoperhidrofenantreno. De este, podemos derivar, sustituyendo determinados hidrógenos por ciertos radicales, los hidrocarburos correspondientes a los esteroides de interés fisiológico.

Las hormonas sexuales femeninas, y con ellas el estradiol, derivan químicamente del Estrano, hidrocarburo policíclico saturado que se caracteriza porque solamente posee, aparte de sus carbonos e hidrógenos naturales, un grupo metilo en el C-13 dentro de la estructura ciclopentanoperhidrofenantrenica, y en sus anillos no hay dobles enlaces. De él, por desaturación en el ciclo A, formándose un anillo bencénico, se deriva el 1, 3, 5 (10) estratrieno, y de este mismo, por adición de dos grupos hidroxilos, en posición beta, en los carbonos 3 y 17 se forman el ESTRADIOL. Así pues, la denominación químico-biológica del estradiol es: "Estra-1, 3, 5 (10)-triene-3, 17 beta diol". Analizando etimológicamente la fórmula, "es tra", se refiere a sustancias que induce el estro o celo en la vagina de los roedores; "triene" a la existencia en el exágono A de tres dobles enlaces; y "diol" a la presencia de dos grupos alcohólicos en los carbonos 3 y 17.

Desde el punto de vista esteroisomérico, los agregados oxidrilos se encuentra en posición beta, queriendo decir, que en la orientación en el espacio, están ubicados por delante del -

plano del papel. Esto es importante porque la acción de las hormonas es estereoespecífica. En la figura 1 representamos la secuencia hormonal.

=====

Habitualmente en clínica endocrinológica se tiene como norma prescribir preparados idénticos a los esteroides naturales de ovario, de lo que se deduce que sea el estradiol el más indicado. Sin embargo, los principios activos del líquido folicular, aislado químicamente en estado puro, no tienen acceso en terapéutica, salvo en algunas excepciones, debido a las desventajas que constituye su corto plazo de semiactividad y su rápida degradación, lo que explica, como antes dijimos, sus efectos muy pasajeros (41).

Por eso se ha hecho necesario poner a punto una serie de derivados del estradiol que, modificando artificialmente su estructura química, resultan terapéuticamente más efectivos. La adición a la molécula del estrógeno ovárico de una serie de ésteres, le confiere la particularidad de ser eliminado más lentamente, implicando una acción más sostenida; sin embargo, estos preparados son, en igualdad de peso, menos activos que el estradiol puro.

Nos referimos, pues a los ésteres del ácido benzoico, propiónico, undecílico, valerianico, etc. cuyas actividades biológicas han mostrado un perfil de efectos que difieren considerablemente uno de los otros.

En nuestro trabajo se han utilizado el Valerianato de Estradiol en solución oleosa, que como se sabe fué elaborado por JUNKMANN (científico de la Casa Schering de Berlin) esterificando la molécula de estradiol con la del ácido valerianico, tal y como se encuentra en la figura 1, adquiriendo de este modo unos efectos de depósito dobles de los que poseen el benzoato y propionato de estradiol.

En aplicación clínica se considera que la administración de 10 mg. del preparado a una mujer adulta normal de unos 60 kilos de peso mantienen sus efectos estrogénicos durante dos semanas; y de la misma manera, dosis similares a mujeres castradas, es capaz de conseguir una pro-

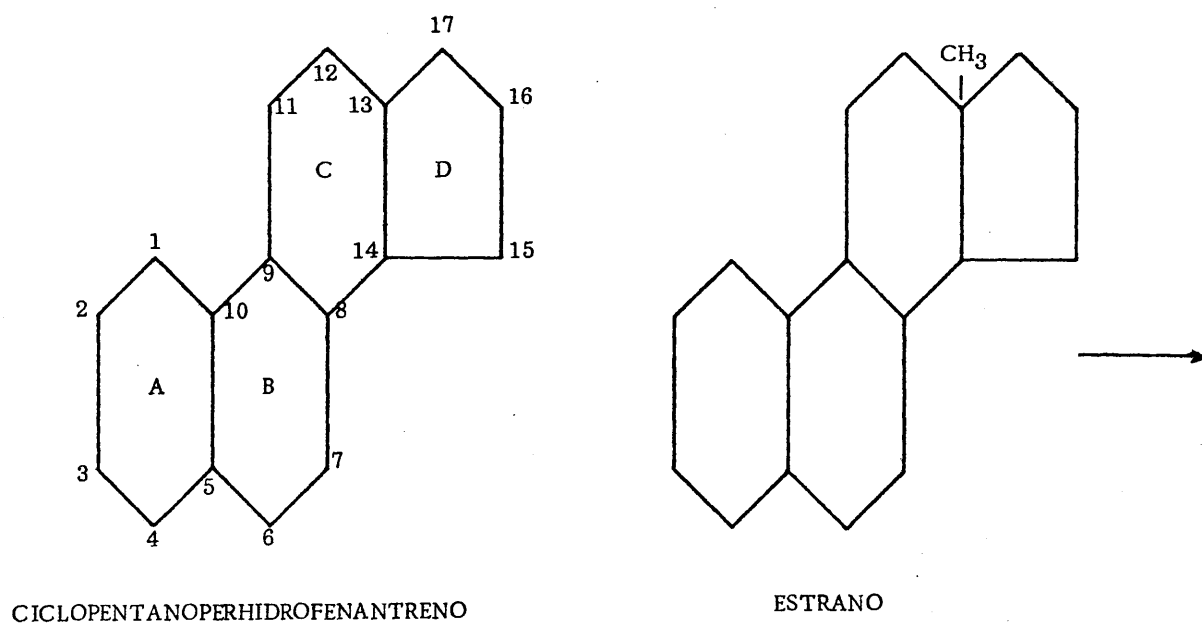
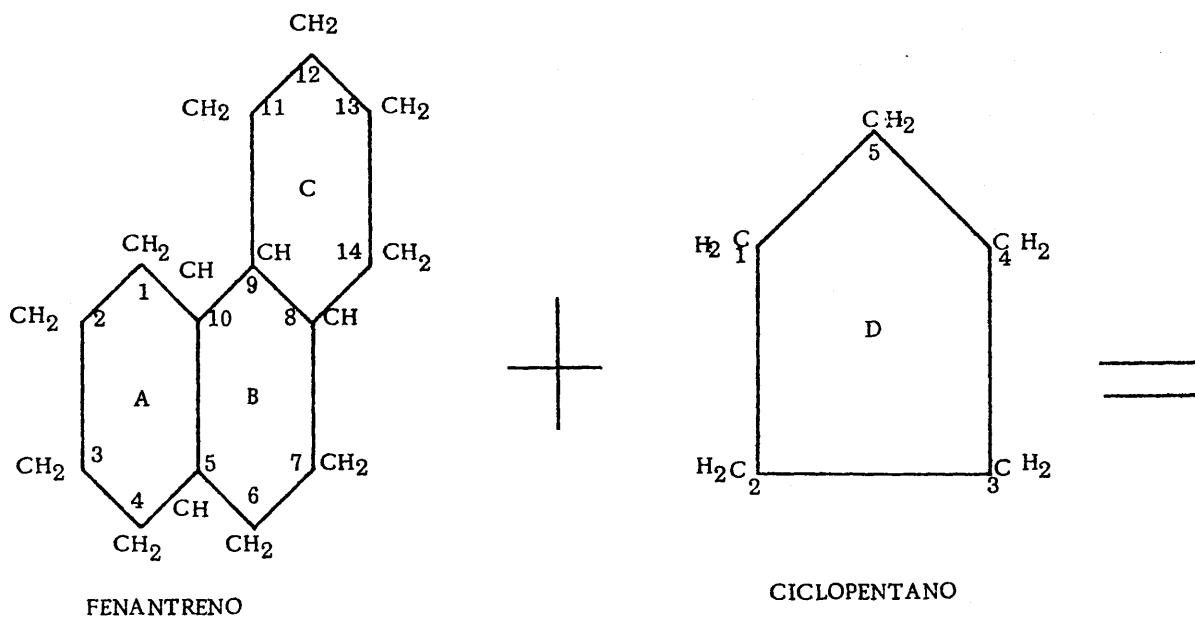
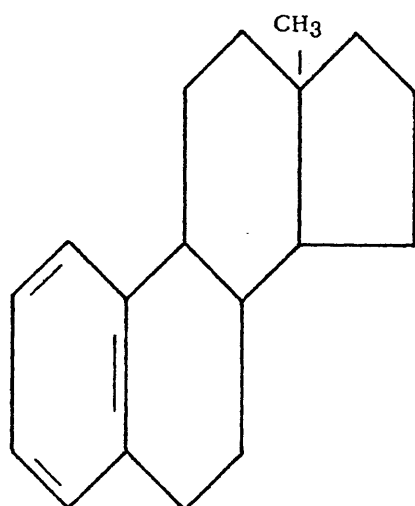
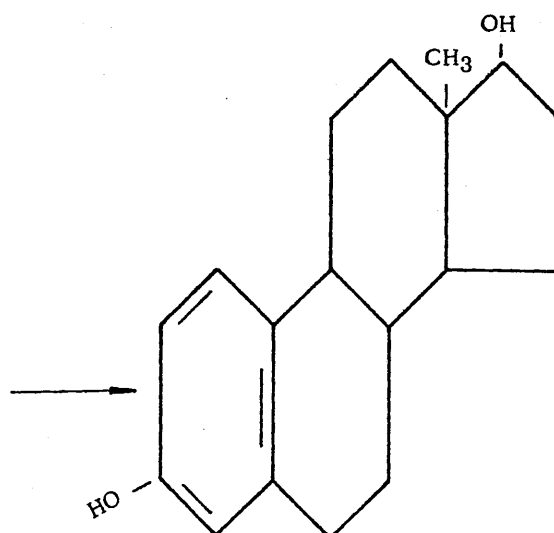


Fig. 1.

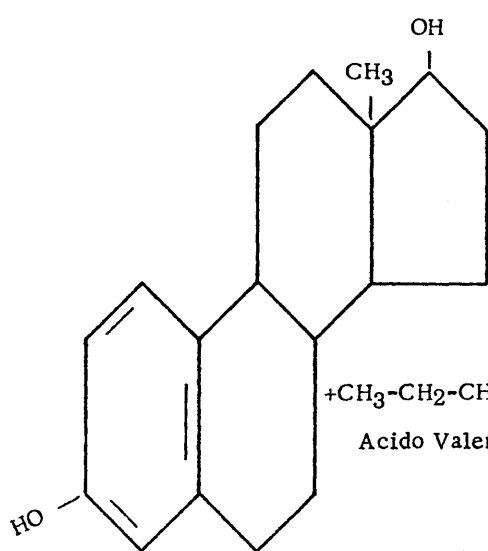


1, 3, 5 (10) ESTRATRIENO



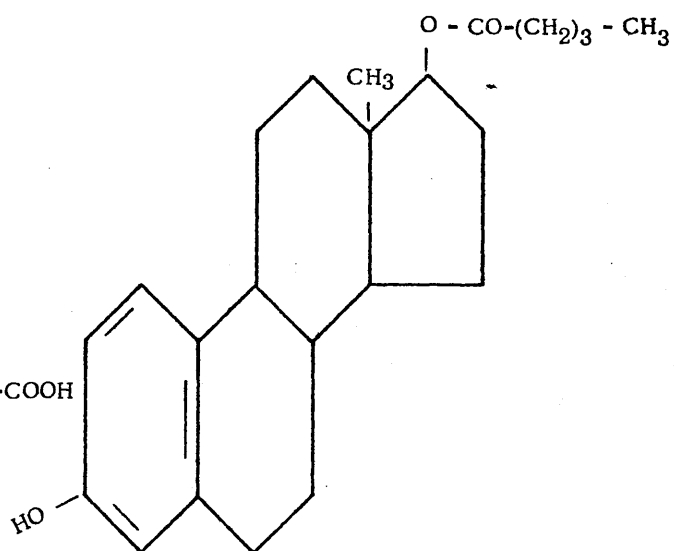
ESTRADIOL

(estra - 1, 3, 5 (10) - triene - 3, 17 beta diol)



ESTRADIOL

+CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-COOH
Acido Valeriánico.



VALERIANATO DE ESTRADIOL

Fig. 1.

liferación fisiológica del endometrio (UFER) (297).

Dadas las particularidades del preparado estrógeno utilizado en los animales que compone nuestro material, fácil es pensar que estos individuos han sufrido un cuadro de hiperestronismo crónico. Sabemos que cuando se administra estrógenos de modo ininterrumpido y a largo plazo, aparecen, después de sus efectos fisiológicos, proliferaciones patológicas no deseadas - de tipo específico, lo que responde al cuadro denominado hiperestronismo yatrogénico.

La responsabilidad de este tipo de intoxicación crónica hormonal comprende dos tipos de factores distintos; por una parte, la susceptibilidad individual a la respuesta, en relación con la mayor o menor capacidad del hígado de destruir la sustancia, y, por otra parte, la composición del preparado farmacológico utilizado, dado que, como en nuestro caso, si se trata de un estrógeno de síntesis son más difícil de degradar por el hígado y por tanto son más tóxicos. Al margen de esto existen otras razones, como ocurre en los mecanismos de transporte, que pueden enlentecer o acelerar la acción hormonal.

Más adelante analizaremos las respuestas de los órganos efectores estudiados bajo el influjo hormonal, después de un período, más o menos largo de intoxicación crónica, pero antes necesitamos hacer un estudio breve del itinerario que recorrerá el estrógeno desde que se vierte en el torrente circulatorio hasta que alcanza la intimidad celular con las consecuencias que de ello se derivan.

CARACTERISTICA DE LA ACCION HORMONAL

Antes de llegar a comprender la patología estrogénica, nos creemos en la necesidad de averiguar qué es lo que ocurre con los estrógenos desde que son administrados del exterior hasta que llegan a sus órganos efectores, a través de la circulación, para ejercer sobre los mismos su acción correspondiente.

El conocimiento de la farmacocinética de los estrógenos, así como de otras hormonas, ha sido motivo de detenidos estudios por numerosos autores, a lo largo de los últimos años, lo-

grando sus resultados a través de la administración de la sustancia a comprobar en formas marcadas con isótopos radioactivos, lo que ha hecho posible poner en claro problemas importantes de su biodinámica, tanto en el animal de laboratorio como en la especie humana. Estos múltiples investigadores nos han suministrado información sobre el transporte de la hormona, su metabolismo y forma de eliminación, modo de transferirse a los órganos efectores, union con los receptores, así como el mecanismo molecular en el interior de la célula. Seguidamente estudiaremos estos puntos por separados.

1.) TRANSPORTE

Se consideran las hormonas como mensajeros químicos que para ejercer su acción sobre el órgano o tejido efector necesitan, ante todo, llegar a él. No cabe duda de que el vehículo depende, no solo del medio interno y la circulación, sino además se hace preciso, que la molécula hormonal, presente en el plasma, se encuentre en estado libre y pueda llegar a los puntos receptores específicos a través de la pared de los capilares.

Hoy en día, está bien probado que en el caso de la mayoría de las hormonas, las cantidades que aparecen en el plasma en estado libre son muy reducidas, y que la casi totalidad de la sustancia está fijada a proteínas plasmáticas específicas, que desempeñan, de este modo, la función de "proteínas de transporte" o "proteínas transportadoras".

De esta manera el estrógeno libre circulante en la sangre se reparte proporcionalmente entre el plasma y los hematíes, según su afinidad por la hormona. El estrógeno plasmático se asocia, en su mayor parte, con las proteínas vectrices del suero, calculándose que 2/3 aproximadamente circulan ligados a la beta-globulina y el resto en forma libre. Según BAULIEU y ROCHEFORT (18) el estradiol 17-beta es transportado en el plasma por la "Sex binding plasma protein" (S. E. P.) y accesoriamente por la transcortina (C. B. G.) y la albúmina, después penetra en los órganos periféricos según un mecanismo totalmente inocuo, bien ligado a estas proteínas plasmáticas o, más probablemente, bajo forma libre. En la actualidad existe una

gran disparidad de opiniones acerca de si las lipoproteínas u otras fracciones son las mayores transportadoras de estrógenos circulantes (101). La fracción ligada a las proteínas constituye una forma de reserva (10).

Los hematíes actúan también como mecanismo activo de transporte, considerándose que de la fracción de estrógeno libre un 2% del estradiol circula debilmente unido a los hematíes. Estos hematíes cuando transportan los estrógenos, presentan cierta actividad cuya importancia en el campo metabólico todavía se desconoce (GOLDZIEHER) (101). Para el caso de la estrona esta fracción ligada al eritrocito, asciende a un 15-20%.

Evidencian este hecho, los estudios de AXELROD y WERTHESEN (9) los cuales inyectando, en ovejas, estrógenos marcados con C-14 encuentran la hormona fijada a los hematíes.

Las formas conjugadas, como el sulfato de estrógeno parece ir asociada a la seroalbúmina enlazando cada molécula de albúmina unos 50 de estrógeno; de la misma forma, y por lo que se sabe hasta ahora, los glucorónidos estrogénicos también se encuentran unidos a las proteínas plasmáticas (102).

En un último comentario se relata la importancia funcional de estos transportadores hormonales, dependiendo la acción hormonal sobre el efector, de dos factores:

a) De la solidez del enlace con la proteína vectriz:

-Si el enlace es sólido, la liberación hormonal en los tejidos será difícil y lenta.

-En el caso contrario, si el enlace es más labil, la liberación será más rápida.

b) De la cantidad de transportador existente en el plasma, y por supuesto, del potencial de fijación del mismo.

2.) METABOLISMO

Incorporado los estrógenos en el torrente circulatorio y vehiculizados por los mecanismos expuestos, efectúa algunas vueltas por el mismo, y van a alcanzar el hígado y otros tejidos (endometrio, mama, intestino, etc.) donde sufrirán modificaciones substanciales, tanto activándose como inactivándose. Esta última acción del dominio principalmente hepática, hasta el momen-

to es la mejor conocida, y tiene como consecuencia transformar estrógenos muy activos en compuestos menos efectivos. Los procesos de inactivación consisten fundamentalmente en la rotura de los anillos aromáticos A y D, en la hidroxilación de la molécula y en su conjugación.

El estradiol se convierte rápidamente en estrona, y ésta asimismo, se oxigena en su C-16 formando el anillo cetónico D, que se convierte en gran parte en estriol (figura 2).

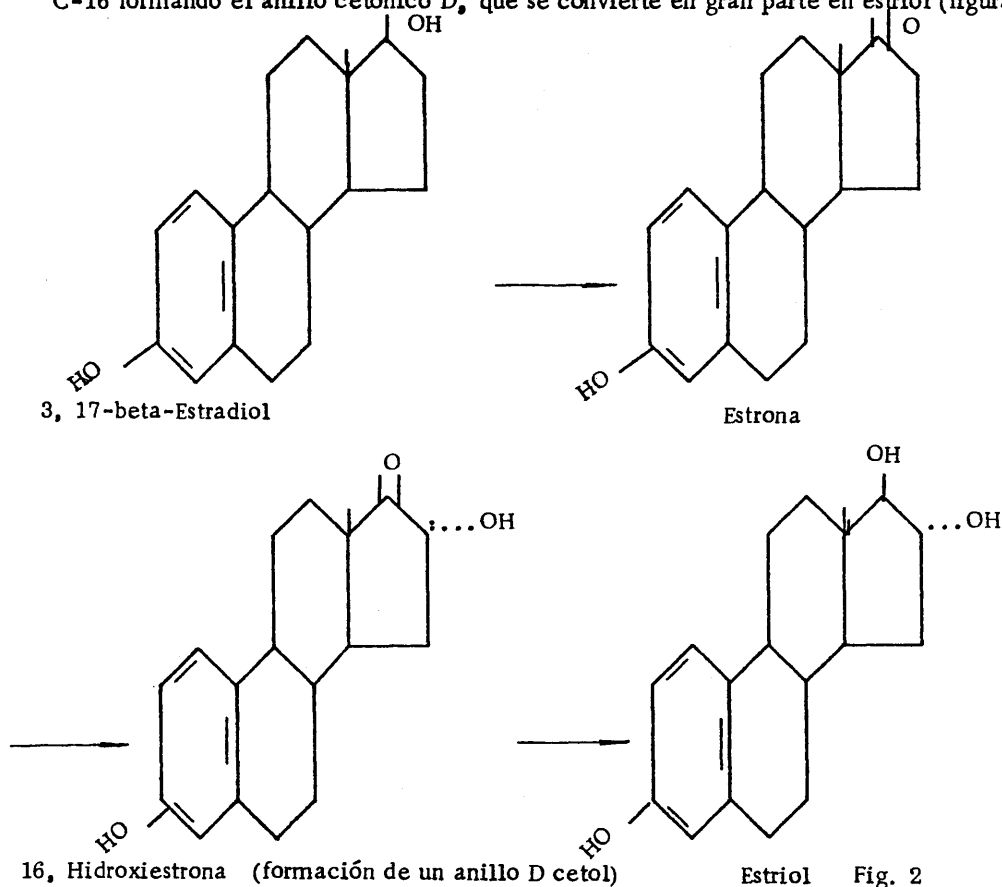


Fig. 2

Tal degradación tiene lugar por una serie de etapas intermedias que vienen a explicar el gran número de metabolitos hallados en la orina. La mayoría de los metabolitos producidos por el hígado son, sin embargo, todavía desconocidos e incluso se piensa que sea de naturaleza no esteroidea producidos por pigmentación del mismo núcleo esteroideo. Tiempo atrás se creía que la progesterona activaba la transformación de los estrógenos en estriol. Esta hipótesis originaria de SMITH y SMITH han sido descartadas.

La conjugación de los estrógenos, en su mayor parte la estrona, se lleva a cabo con el ácido glucorónico, a partir del glucógeno, y una pequeña proporción con el ácido sulfúrico, formando sulfatos, provenientes de aminoácidos azufrados, formándose así los estrógenos combinados: glucoronato estrónico y sulfato estrónico, compuestos esterificados de carácter hidrosoluble y por tanto facilitan la eliminación de la hormona por la orina, bilis, heces, sudor, etc.

La función hepática, en cuanto al metabolismo normal de los estrógenos, está perfectamente demostrada en su carácter de inhibición. El hecho de considerar al hígado como órgano capital en el metabolismo de los estrógenos, lo pone en evidencia los numerosos estudios experimentales practicados a este respecto que demuestran la estrogenolisis hepática.

PEREZ y PEREZ (232) ha observado en vacas, conejos y perros relaciones perfectamente claras entre insuficiencia hepática y síndromes hiperestronémicos, relacionados sin duda, con alteraciones profundas en la función estrolítica del hígado.

Distintos tipos de lesiones experimentales y clínicas del hígado, se ha observado que se asocian con una actividad biológica aumentada de los estrógenos. Así, GLASS en sus experiencias llevadas a cabo sobre perros hepotointoxicados con tetracloruro de carbono, en última instancia, aumentó la concentración de estrógenos en sangre. HEES (126) ha descubierto síntomas de hiperestronismo en ovejas enfermas de hepatosis degenerativa; y HAMMEL (120) observa lo mismo en vacas intoxicadas por arsenicales.

TOLBAT (293) realizó experiencias demostrativas del papel del hígado en el metabolismo de los estrógenos. A ratas impúberes, a las que se había destruido funcionalmente el hígado con tetracloruro de carbono, se demostró claramente que con pequeñas cantidades de estrógenos se conseguían efectos máximos, mientras que estando el hígado normal siempre se necesitaban dosis muchísimo mayores para conseguir los mismos efectos.

ZONDEK (320) y HELLER (127), entre otros autores, señalaron una disminución de la ac-

tividad biológica del estradiol cuando este era incubado en cortes o papillas del hígado, así como en extracto de células del tejido hepático. PEARLMAN y GLASS han inoculado estrógenos en el hígado, apreciando la pérdida de actividad de los mismos.

JOHUSTON (152) demostró que los estrógenos eran rápidamente inactivos cuando se colocaba el líquido de perfusión en presencia de hígado, cosa que no ocurría cuando la experiencia se hacía con pulmón o corazón.

GOLDEN y SEVERINGHAUS (100), y HANAHAN (121) y su escuela han demostrado también, que mediante injertos ováricos en el área esplácnica, los estrógenos producidos por los mismos eran biológicamente inactivos.

Por primera vez en la especie humana, EVANS y colb. (80) en nueve pacientes seleccionadas con función hepática normal, cateterizaron la vena hepática e inyectaron grandes cantidades de estrógenos por vía intravenosa, observando que la concentración de los mismos en la vena suprahepática era mucho menor que en la venas periféricas, lo que pretende indicar que la sangre venosa al atravesar el parénquima hepático es desprovista, en gran parte, de su concentración de estrógenos.

Sin embargo otros autores observan respuestas contradictorias. HOOKER (141) y VAN WAAGENEN (301) no han comprobado en estudios experimentales que la inyección intraesplénica de estrógenos provoque una disminución de la actividad de éstos. Todo esto viene a demostrar que la respuesta de la distintas especies animales no es exactamente igual en todos los casos.

Asimismo, GOLDZEHIER (102) recientemente, opina que es sorprendente que siendo de tanta magnitud la correlación entero-hepática de estrógenos, se altere tan raramente el balance estrogénico del organismo en las enfermedades hepato-biliares. Es más, afirma, que no se sabe, a ciencia cierta, si los cuadros de ginecomastia observado ocasionalmente en enfermos con cirrosis hepática de Laennec se deba a un fallo de la circulación o a un desorden del mismo metabolismo esteroideo hepático.

Independientemente del hígado, la mucosa intestinal interviene también en el metabolismo estrogénico, siendo capaz de conjugarlos. Coméntabamos anteriormente acerca de la velocidad metabólica de aclaramiento a través del hígado, y se ha observado que un tercio aproximadamente del aclaramiento de estrógenos corresponde a tejidos fuera del área esplácnica. En la rata lo han demostrado DE HERTOG y colb. (63) en 1.970 hallando un aclaramiento extrahepático mínimo de un 20 a 40% del índice total de aclaramiento de estrógenos, lo cual es comparable con observaciones indicadas en la especie humana.

Estudios practicados en mujeres con carcinoma de mama, con metástasis hepáticas y consiguientes ictericia, se ha evidenciado que el aclaramiento de estrógenos, a partir del plasma, era mucho más lento pero el metabolismo estrogénico no estaba alterado en otros aspectos. En esta misma experiencia se ha visto una marcada captura de estrógenos radioactivos libres por el tumor mamario, nódulos linfoides metastásicos y por la mama normal y tejido adiposo, cuyo patron de radiometabolitos de estrógenos libres era esencialmente similar al logrado en el plasma (PEARLMAN y colb. (230) en 1.969).

Investigaciones recientes observan que cuando se inyectan estradiol o estrona marcados, por vía intravenosa, alrededor de un 50%, de la radioactividad aparecen en la bilis y menos de 10% en heces, lo que demuestra la existencia de una circulación entero-hepática activa y eficaz, y una reabsorción entérica. En este proceso interviene la conversión de cierta porción del estrógeno en sulfatos que pueden ser hidrolizados y reabsorvidos por el tracto intestinal y, quizás ulteriormente, conjugados nuevamente como sulfatos o glucorónidos (101,102).

Estas observaciones indican que las formas conjugadas del estrógeno son sustancias biológicamente activas asumiendo un aspecto importante y bastante complicado en su metabolismo. Esto deja de lado, el antiguo concepto, de que las formas conjugadas eran meramente productos de excreción inactivos, lo cual hoy en día no puede seguir manteniéndose, entre otras cosas, por la trascendencia clínica que puede tener los mecanismos que intervienen en la conjugación.

3.) REACTIVACION

El hígado a parte de su función estrogénica desempeña, además, según se ha demostrado en roedores, una función opuesta, cual es la de activar los estrógenos, transformando compuestos con debil acción estrógena en otros biológicamente más activos.

En estudios de RYAN (246) demuestra el autor, que en determinadas condiciones, el hígado es capaz de sintetizar estradiol por conversión a través de la estrona.

De otra parte, el útero (concretamente el endometrio) se ha revelado en los últimos tiempos como un órgano fundamentalmente de activación estrogénica, hasta el punto de que no se ha prestado la debida atención al papel que tiene la mucosa uterina en la génesis de las estronemias en general.

Más recientemente, JENSEN y JACOBSON (148) han estudiado los genitales de la rata sometidos a dosis de estradiol tritado, comprobando la retención del isótopo radioactivo por los órganos estrógeno dependiente; efectuando subsiguientemente un análisis cromatográfico, indicaron que no había tenido lugar ninguna transformación química de la molécula de estradiol. Cuando este proceso experimental fué repetido con estrona radioactiva, esteroide con solo un décimo de actividad estrogénica respecto al estradiol, la radioactividad retenida por los tejidos efectores era debido al estradiol metabólicamente derivado de la estrona. Estas observaciones permiten deducir que en la célula uterina, el estradiol no es metabolizado y su acción es debida solo a su presencia y no a su transformación en metabolitos. Igualmente ocurre en los tumores mamarios hormono-dependiente, en donde ELLIS y BERNE (76) en 1.969, estudiando la captación de esteroides tritados en tejidos de mama cancerosa, practican cromatografía de los mismos, tras extraerlos de los tejidos en estudio, y observan una falta de conversión metabólica del estradiol, mientras que la conversión es parcial para la progesterona y, en gran escala, para la testosterona.

Ultimamente se ha comprobado que incubando trozos de útero de rata madura con estrona y estradiol 17-beta, y comparándolo con incubaciones de úteros de ratas inmaduras

y ratas ovariectomizadas, la interconversión de estrona y estradiol 17-beta, en este órgano, está en función de la madurez del animal, de la presencia de ovarios y del estadio del ciclo estral (PACK y BROOKS) (226).

El organismo, pues, dependiendo de sus necesidades, está capacitado para transformar estrógenos hipoactivos en otros de franca actividad biológica, de manera que, el nivel sanguíneo de esteroides en forma activa, no depende solamente de la fuente de producción, sino del comportamiento recíproco del endometrio, del hígado y, posiblemente, de otros tejidos.

4.) RECEPTORES

Numerosas investigaciones intentan poner en claro el mecanismo íntimo, en virtud del cual, los estrógenos u otras hormonas se ponen en contacto con sus órganos efectores para producir sus resultados específicos.

Haciendo un estudio generalizado de todos los términos que se manejan en este sentido, llegamos a entender por órgano efector: "Aquellos en el que los efectos de los estrógenos son más característicos y evidentes, y en donde se desarrollan las acciones más específicas".

Para que las acciones biológicas puedan manifestarse es necesario tener en consideración tres hechos:

- a) una particular sensibilidad del tejido, variable en los distintos órganos e individuos.
- b) capacidad del mismo para fijar el esteroide circulante.
- c) un potencial de respuesta adecuado.

La explicación de estas premisas viene determinada por el concepto de receptor, así como por su localización y modo de actuar, mecanismos merced a los cuales, puede comprenderse las características de la acción hormonal. Es un hecho evidente que, en ausencia de receptor la hormona es inactiva y, del mismo modo, cuando se pierde el valor funcional de éste, la sustancia hormonal no desarrolla su función.

Se entiende por "punto receptor" el resultado de la interacción entre la molécula hormo-

nal y el puente específico donde se conecta o se "engancha" con el órgano efector u órgano diana ("tarjet"). De la misma manera, investigadores del Karolinska Hospital (315), dando un sentido más amplio al concepto de receptor, lo definen como: "Una entidad molecular consistente en un lugar receptivo, un sitio ejecutivo y un mecanismo acoplador". Cada uno de estos componentes juegan un papel esencial en la transmisión del mensaje hormonal por toda la célula.

El lugar receptivo puede ser definido como el punto inicial de interacción esteroidea, esto es, el nivel en el cual la información de la hormona es transmitida a la célula, bien en la superficie, como en el caso de los péptidos, o bien, en diferentes localizaciones celulares como parece ser ocurre en los esteroides.

Siguiendo esta interacción, el mensaje de la hormona es transferido mediante un mecanismo acoplador (en zig-zag) a lugar ejecutivo "e". Este lugar puede ser, una parte de la misma o de otra molécula (fig. 3, a y b respectivamente), el cual recibe la información del lugar receptivo "H" y la transmite, bien, como mensaje amplificado, o bien, como mensaje en clave a los diversos lugares de la célula que consiguientemente activarán la maquinaria metabólica responsable en la producción de respuestas hormonales específicas.

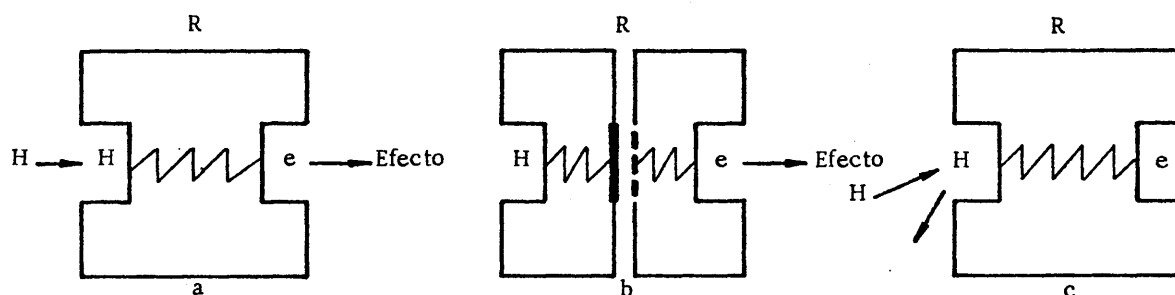


Fig. 3: Tomada de WIRA, ROCHEFORT y BAULIEU.

Una vez que este lugar receptivo "H" ha identificado a la hormona por discriminación selectiva, y de que el mensaje ha sido transferido al lugar ejecutivo, el papel de la hormona ha terminado y ésta es liberada (fig. 3 c).

Con esta definición de receptor, "in mente", algunas de las posibilidades que pueden tenerse en cuenta para la aparición de efectos observados, sean sencillos o múltiples, siguiendo la estimulación hormonal, serán consignados.

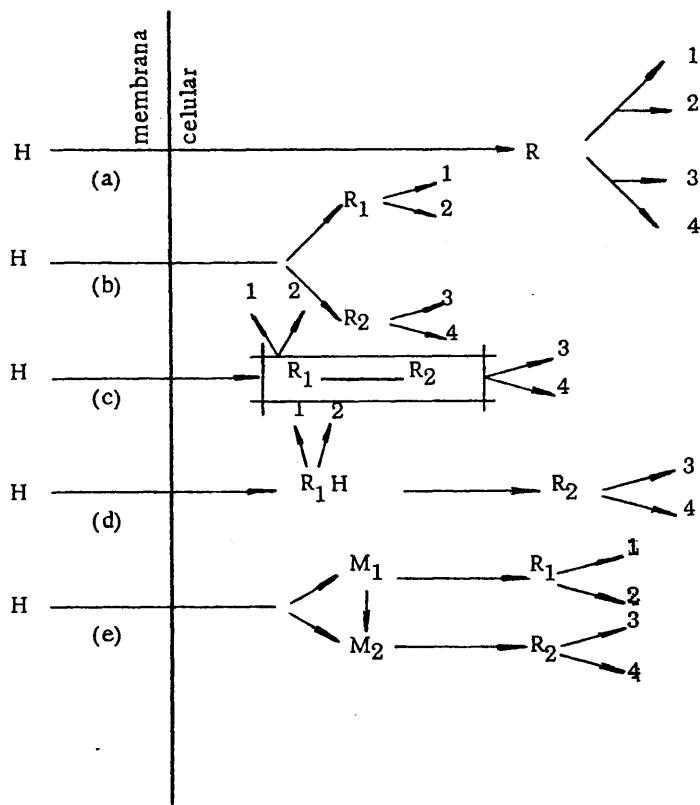


Fig. 4 (BAULIEU y colb.)

La figura 4 a, ilustra un receptor sencillo que, siguiendo a la interacción hormonal, da como resultado la iniciación de varios sucesos metabólicos (refiérese a los nos. 1, 2, 3, 4). Una alternativa de este mecanismo se ve en la figura 4 b, que describe la existencia de dos diferentes juegos de receptores (R_1 y R_2) que van a dar lugar a efectos metabólicos separados y diferentes. La tercera posibilidad (fig. 4 c) representa una situación en la cual un receptor inicia un acontecimiento en particular, dependiente de su localización en la célula y, entonces, este mismo receptor es transferido o translocado con arreglo a la interacción hormonal, volviendo a concebir nuevos sucesos metabólicos. En una cuarta alternativa - (fig. 4 d) la hormona una vez utilizada por un primer receptor, es transferido a un segundo receptor con la consiguiente aparición de efectos por separados en cada punto receptor. Finalmente la fig. 4 e, ilustra la posibilidad de diferenciación metabólica de la hormona en metabolitos que subsiguientemente interactúan con sus respectivos receptores.

A tenor de cuanto hemos comentado sobre las diversas modalidades de enlace entre los puntos receptivos y la molécula hormonal, haremos unas consideraciones sobre la naturaleza de ciertos puntos receptores, dado que, una misma hormona puede tener varios receptores de distintas naturaleza, lo que explicaría la diferencia en las respuestas de los órganos.

Entre las diversas hipótesis que intentan explicar este problema, parece ser, aunque no se puede concebir de un modo unitario su modo de acción, que puede establecerse una relación entre el punto receptor y la presencia, en la membrana de la célula efectora, de la enzima adenilciclase en este mismo punto. Esta hipótesis es tanto mas satisfactoria cuanto que no existen una sino varias adenilciclasas, que corresponderían a las distintas naturalezas de los receptores. Más adelante detallaremos estos comentarios al hablar de las teorías de SUTHLAND.

La retención y eventual destino de los estrógenos en los diversos tejidos de animales y especie humana, han sido medidos en estudios diseñados para explorar la acción hormonal,

por diversos autores.

JENSEN y JACOBSON (148) en 1.962 inyectando dosis fisiológicas de estradiol tritiado a ratas inmaduras, y midiendo la concentración de radioactividad en varios tejidos, encontraron que en los órganos estrogeno-dependientes (útero, vagina e hipófisis) tenían patrones característicos de rápida absorción hormonal y retención preferencial, hecho que no era compartido con tejidos no efectores como el hígado, sangre y músculo esquelético.

En el carcinoma de mama ELLIS y BERNE (76) han hecho estudios in vitro sobre la captura de esteroides tritiados en la grasa, músculo, mama normal y tejido tumoral en 73 mujeres que padecían este proceso. Preoperatoriamente fueron administrados por vía venosa, dosis trazadoras de testosterona, progesterona y estradiol, tomando muestras de tejido durante la operación. Analizados los extractos de tejido por conteo de centelleo y cromatografía sobre papel, fueron obtenidos los patrones de captura en cada grupo de experimentos por correlación de los niveles tisulares de la radioactividad, encontrándose que el estradiol era retenido por la mama normal y por el tejido tumoral, por períodos de hasta 4 horas, mientras que la testosterona era liberada constantemente por el tejido normal y tumoral, después de una rápida captura inicial. El mismo efecto se observó en el tejido tumoral con la progesterona.

KORENMAN y DUKES (163) en un trabajo similar, comprueba también la capacidad del sobrenadante de ultracentrifugación a alta velocidad (citosol) de homogenados de carcinoma mamario, tejido glandular y grasa, y su habilidad para unirse al estradiol 17-beta tritiado. NOTIDES (215) en 1.970 llega a la misma conclusión estudiando útero e hipófisis de ratas tratadas con estradiol 17-beta tritiado.

Según KORENMAN y DUKES (163) es tentador sugerir que la unión específica del estradiol a citosol es un prerequisite para la estimulabilidad hormonal del carcinoma de mama.

TALWAR y colb. (287) en 1.964 haciendo un análisis de la fracción sobrenadante en cromatografía de Sephadex, indicó que el estradiol estaba unido a unas macromoléculas de tamaño apa-

rentemente diferente presentes en el citosol y en el núcleo de las células uterinas. Estas son de orden de unas 16.000 en la célula uterina (TOFT y GORSKI) (292) y fácilmente saturables por una concentración hormonal próxima a la concentración fisiológica; esta característica permite probablemente limitar la respuesta celular en caso de inundación hormonal intempestiva.

Dos años más tarde TOFT y GORSKI (292) por medio de ultracentrifugación en gradientes de sucrosa, fueron los primeros en caracterizar este complejo macromolécula-citosol como teniendo un coeficiente de sedimentación de 8-10 S. En 1.967 esta macromolécula, considerada en parte como una proteína, la fué descubierta por BAULIEU y colb. una alta afinidad esteroespecífica para moléculas de estrógenos. La extracción de un receptor nuclear de estradiol, sedimentando alrededor de 4-5 S fué llevada a cabo, con cloruro potásico diluido, por JENSEN y colb.

Es un hecho, pues, que un transporte intracelular del estradiol es muy probable. En efecto, cuando el estradiol llega a la célula uterina, se liga a la proteína 8-10 S del citosol que preexiste a su llegada, para que en instantes siguientes esta proteína disminuya en el citosol mientras que en los núcleos aparece la entidad protéica 4-5 S de especificidad y de afinidad muy semejante, la cual se le puede llamar "neo-receptor nuclear". Esto ha sido verificado por medio de autorradiografía y fraccionamiento tisular por STUMPF y ROTH (284) en los núcleos de células miometriales y endometriales.

Parece ser que este neo-receptor nuclear procede del receptor citosólico por traslocación simple o por modificaciones conformacionales o estructurales. Otra alternativa es que se trata de una proteína nuclear activada por el conjunto estradiol-receptor citosólico.

En un último criterio, se opina, que parece ser que los receptores citoplásmicos y nucleares son poco diferentes, puesto que es posible disociar y reasociar al receptor citoplásmico en sub-unidades 4 S que son muy parecidas al receptor nuclear (ERGOS, ROCHE-

FORT y BAULIEU) (244). Existen al menos, dos niveles de especificidad en la célula efectora, uno citoplásmico destinado a recibir el estradiol y otro nuclear destinado a interactuar con el complejo receptor citoplásmico-estradiol. De todos modos la exacta secuencia de acontecimientos, así como el eventual destino del receptor y el estradiol a nivel cromático, siguen sin estar establecidos.

En síntesis, podemos concluir diciendo que, los experimentos realizados con estrógenos marcados con tritio permiten deducir que los órganos efectores poseen receptores (citocoles o de otra índole) que captan y retienen la hormona durante largo tiempo, el cual sin aparente alteración química queda incorporada a la célula.

=====

5.) MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTROGENOS A NIVEL CELULAR

Esta cuestión, hoy en día, de sumo interés, está sometida a estudio por muchos investigadores, con la preocupación, ante el problema que se presenta, de cómo una sustancia hormonal puede influir tan considerablemente sobre la constitución estructural y metabólica de ciertas células de un organismo, no haciéndolas sobre otras, cuando en realidad la composición genética de todas ellas es idéntica en una misma economía.

Las marcadas diferencias en las respuestas ante el estímulo hormonal, de los diversos tipos celulares, así como la especificidad biológica en relación con la estructura química de la hormona, es un tema de actualidad que preocupa a los bioquímicos de la endocrinología.

Se sabe que las moléculas de estrógeno son captadas y retenidas de modo definitivo por diversas proteínas receptoras, tanto nucleares como citoplasmáticas, en aquellos tejidos estrógeno-sensibles; este conocimiento viene en apoyo de la hipótesis de que células específicas, provistas a su vez de receptores específicos, se unirían a de-

terminadas hormonas para permitir la formación de un complejo específico hormonal-receptor.

A esta suposición se tercian dos premisas fundamentales:

1) Por una parte, la naturaleza química del receptor (estudiada en apartado anterior).

2) Por otra parte, se presenta la incógnita: ¿Qué es lo que ocurre una vez que el receptor celular está unido a la hormona?.

Actualmente existen varias hipótesis que intentan explicar este segundo problema.

-El primer concepto, al respecto, considera que el complejo hormonal modificaría las propiedades de la membrana celular, incrementando su permeabilidad y provocando un cambio en la arquitectura molecular de ésta, que facilitaría la entrada de determinado substrato a moléculas cofactor.

-Paralela a ésta opinión existe el pensamiento de otros autores que suponen que la hormona activaría alguna molécula protéica preexistente, a través de ciertas modificaciones sutiles en la conformación de la proteína dando lugar a un aumento de su actividad enzimática. La alteración de la estructura y propiedades de una proteína que sigue a su combinación con una molécula pequeña se denomina efecto alostérico. Este enlace en un punto alostérico cambia la conformación de la proteína y modifica su actividad enzimática.

Estos efectos alostéricos han sido demostrados por VILLEE, HAGERMAN y JOEL (306) en la regulación de la actividad de la transhidrogenosa estrógeno-dependiente a nivel de los órganos efectores estrogénicos: miometrio, endometrio, mama, placenta, etc.

Algunos autores identifican una de las subunidades de la adenilciclase en el punto alostérico (véase más adelante).

-Hipótesis que puede guardar cierta relación con la anterior, es la aducida por -

FRED FOX(90), por medio de un mecanismo activo de transporte, El fundamento de éste proceder se verifica a través de un portador protéico cuyo modo de actuar es similar a como lo hace una puerta giratoria o el tambor de un revolver, tal y como ilustra la figura 5. Un transformador protéico (a) puede capturar una sustancia "S" que se halla en solución fuera de la membrana y trasladarla al interior de la célula en donde la concentración de "S" es mayor que en el espacio extracelular. Cuando "S" se une a la protei-

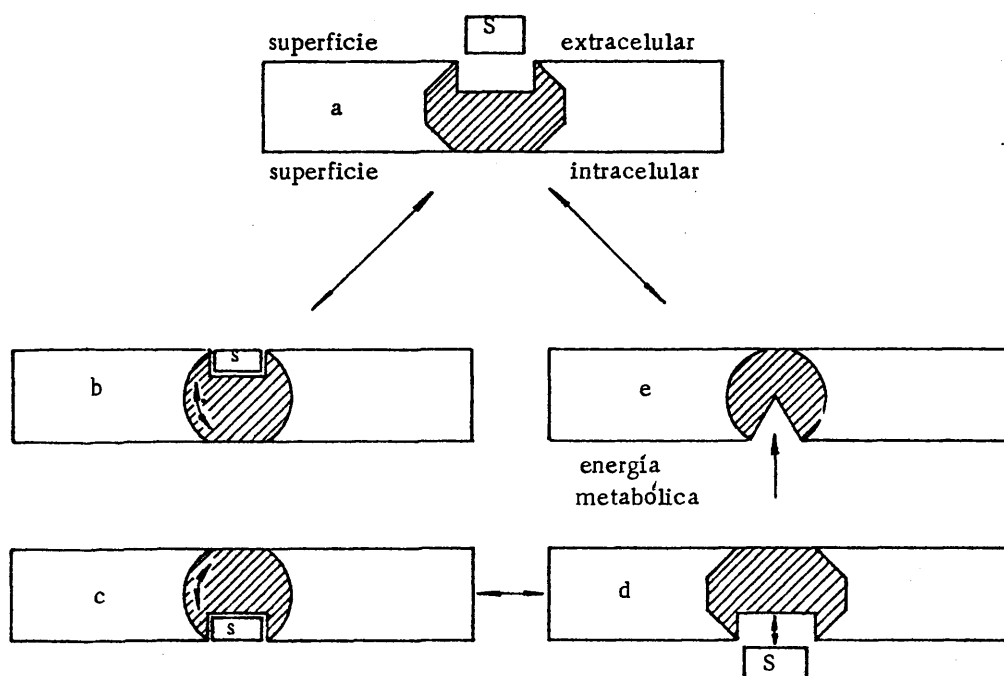


Fig. 5. Mecanismo de transporte activo.

na, ésta cambia de estructura, al objeto de adoptar una posición que le permite su rotación. Al depositarse la sustancia problema en el espacio intracelular (c) la proteína vuelve a adquirir su forma inicial en estado inmóvil (d). Un aporte de energía por parte de la célula puede modificar la estructura de la proteína (e) permitiéndole girar hacia la superficie exterior en donde vuelve a adoptar la forma inmóvil primitiva.

Otros vectores protéicos son capaces de transportar sustancia de baja concentración intracelular hacia el exterior, en donde, la sustancia se encuentra en concentraciones - más altas. En síntesis, podemos decir que este mecanismo de transporte activo tiene como propiedad el paso de elementos entre dos medios diferentes que se encuentran a distinto grado de saturación, con la cualidad de actuar a contracorriente, vehiculando sustancias de lugares poco concentrados a otros con mayor grado de concentración.

-A tenor de ésta teoría, surge el mecanismo de pinocitosis, proceder muy particular con que la célula se provee de elementos extracelulares. MORICARD (205) ha estudiado los efectos de las acciones hormonales sexuales y las modificaciones aparentes de las membranas, observadas al microscópio electrónico a aumentos de 100.000 diámetros. Afirma, que, bajo la influencia de hormonas esteroideas en el epitelio vaginal y del útero, en contacto con la lámina basal, la membrana celular basal puede ser asiento de numerosas imágenes de pinocitosis que traducen la penetración de sustancias, al parecer, de tipo hormonal, en el epitelio de diferenciación.

-Recientemente están muy en boga las teorías del Nobel SUTHERLAND y colb. (39, 243, 285) los cuales implican la intervención de dos elementos: una enzima: la adenilciclase, y un nucleótido: el AMP-cíclico, como importantes mediadores de la acción hormonal. Esta hipótesis se basa en acciones a través de mensajeros, sin que la hormona penetre en la célula.

En 1.960 la Escuela de SUTHERLAND (126) estudiando el mecanismo de acción de la adrenalina, de la hormona corticotropa (ACTH) y el glucagón publicaban las conclusiones de sus trabajos sobre un "mensajero" de acción hormonal a nivel celular: el adenosin 3', 5' monofosfato o AMP-cíclico.

Dos años más tarde los mismo autores pudieron localizar, a nivel de la membrana celular (en hematíes de paloma) la enzima, que cataliza la formación del AMP-cíclico.

clico. Fué preciso llegar a 1.965 para que la teoría del 2º mensajero fuese precisada y completamente formulada, a la vez que reconocía, en cierta medida, una naturaleza enzimática y una localización en la membrana, a los receptores celulares de la acción hormonal.

El AMP-cíclico es un mononucleótido compuesto por una base nitrogenada: la adenina, una pentosa: la ribosa, y una molécula de ácido fosfórico (fig. 6).

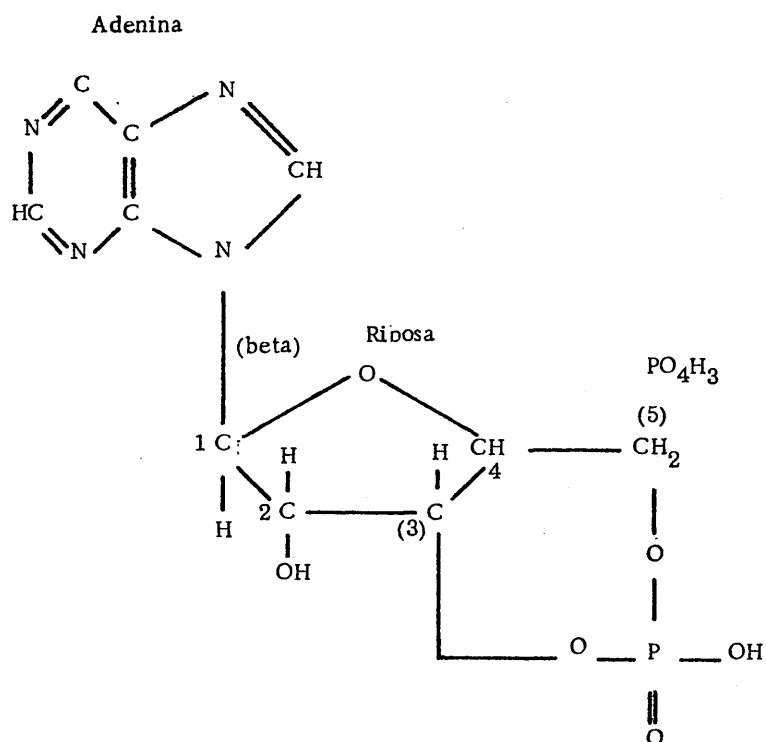


Fig. 6. Adenosin 3', 5'- monofosfato cíclico (3', 5'- AMP - cíclico).

La particularidad de éste complejo reside en la esterificación no de una, sino de dos funciones ácidas del ácido fosfórico, localizados a nivel de los carbonos 3 y 5 de la ribosa (fig. 6), lo que permite la formación de un ciclo, el cual condiciona la ac-

tividad biológica del AMP-cíclico. Por eso, si por hidrólisis se interrumpe uno de los enlaces ésteres, el nucleótido se hace inactivo. El catabolito fisiológico del AMP-cíclico es el adenosín, 5' monofosfato (5'-AMP) que resulta de la hidrólisis del enlace a nivel del carbono 3 de la ribosa, y por ende resulta ser inactivo.

La formación de éste nucleótido es catalizado por la adenilciclase, enzima que se encuentra localizada en la superficie interna de la membrana celular, en presencia de adenosín-trifosfato (ATP) e iones Mg. considerados como substratos necesarios en la biosíntesis de AMP-cíclico. Por contra, este nucleótido es inactivado por una fosfodiesterasa que le transforma en su catabolito inactivo, el 5'-AMP.

De ésta manera, la tasa de AMP-cíclico intracelular está regulada por el equilibrio de las reacciones de su síntesis y de su degradación. El aumento de la tasa puede resultar, bien de la activación de la adenilciclase, bien de la inhibición de la fosfodiesterasa, o bien de las dos acciones simultáneas. Si estos mecanismos de activación e inhibición se invierten, implican la caída de su concentración intracelular.

Junto a las hormonas (primer mensajero), algunos agentes farmacológicos pueden actuar sobre la tasa de AMP-cíclico; ejemplo de ello son las metilxantinas (cafeína, teofilina) las cuales inhiben la fosfodiesterasa, y el fluoruro de sodio que activa la adenilciclase, consecuencia de la cual se eleva la tasa intracelular de AMP-cíclico.

La adenilciclase, protagonista de la síntesis del AMP-cíclico, es una enzima de naturaleza todavía imprecisa, dado su difícil estudio analítico por su particular labilidad; no obstante, en el criterio de algunos autores, puede tratarse de una lipoproteína, constituida por dos subunidades: una "reguladora", que mira al líquido extracelular, y otra "catalítica", cara al citoplasma, que constituye su lugar activo. La subunidad "reguladora o regulatriz" puede estar identificada, en el sentir de algunos autores, con un punto alostérico, receptor de la acción hormonal. No obstante identificar la naturaleza del receptor con

la adenilciclase, en el momento actual, no está demostrado, aunque la existencia de varias adenilciclasas podría establecer una relación entre estos. Anteriormente al hablar sobre el concepto de receptor, se atribuía cierta dependencia de éste con la distinta naturaleza de la adenilciclase, dado que ésta, aislada en un determinado tejido, es, en general, activada por una hormona específica, mientras que no lo es por otro tipo de hormonas.

Considerados estos aspectos sobre los mediadores de la acción hormonal, pasamos a estudiar la secuencia de su actuación.

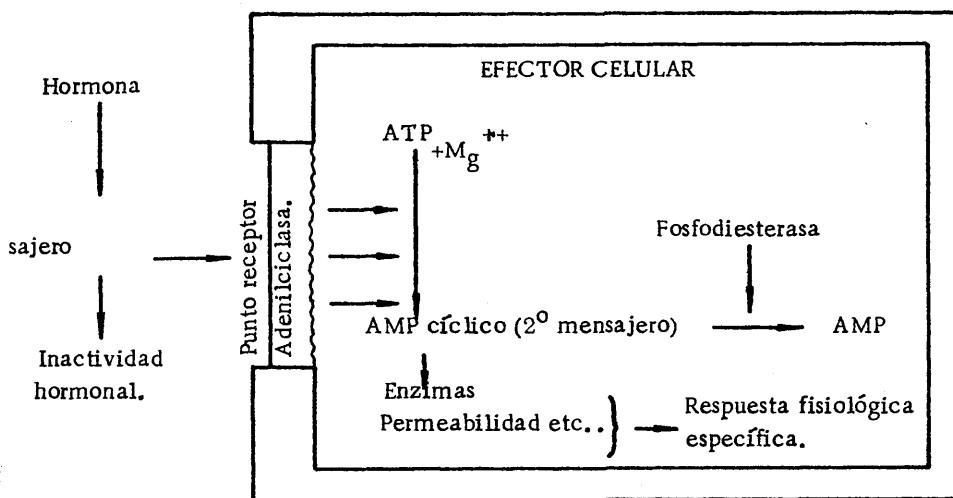


Fig. 7. Representación esquemática del mecanismo de acción de las hormonas por medio del AMP-cíclico. (Según SUTHERLAND y colb.).

La hormona esteroidea o 1º mensajero, una vez segregado, es transportado hacia el órgano efector y, una vez reconocido por su receptor celular específico, da lugar a la estimulación de la adenilciclase: constituye la 1ª etapa, llamada de "detección o de reconocimiento". Activada la adenilciclase, cataliza la formación de AMP-cíclico a partir del adenosintrifosfato o ATP, entrando entonces en la fase o etapa de "amplificación".

Así pues, el AMP-cíclico es el 2º mensajero intracelular de la acción hormonal, no siendo, sin embargo, específico de la hormona que ha inducido su síntesis. La misión del AMP-cíclico sobre el modo de actuar en el metabolismo intracelular es múltiple, atribuyéndose el estar implicado en la: a) modificación de la actividad de ciertos enzimas (fosforilasas, fosfofructoquinasas etc.). SINGHAL y LAFRANIERE (266) en 1.970 han observado que cuando se inyecta 3', 5'-adenosin monofosfato cíclico junto a teofilina se produce una marcada estimulación de la actividad de la fosfofructoquinasa en úteros, tanto de ratas ovariectomizadas como inmaduras. b) Es susceptible de influenciar la síntesis de ácidos nucleicos, c) de actuar sobre la liberación de polipéptidos ribosómicos y d) sobre la permeabilidad celular. Los efectos son pues numerosos y han sido intensamente estudiados en relación con la activación hormonal de su síntesis.

Concluyendo, la teoría del 2º mensajero puede resumirse del modo siguiente:

1.- Permite explicar la respuesta celular específica de un determinado agente hormonal (1º mensajero) sin implicar el paso obligatorio de éste en el medio intracelular.

2.- Supone que, cualquiera que sea la naturaleza, un punto receptor específico - existe para las hormonas a nivel del tejido efector.

3.- La activación de la adenilciclase por la hormona suscita la formación de AMP-cíclico (2º mensajero), que no es específico.

4.- El mecanismo de acción del AMP-cíclico sobre los procesos celulares que él controla es casi totalmente inocuo; el equipo enzimático particular, diferente de una célula a otra, es a veces invocado para explicar la especificidad de la respuesta celular.

5.- No se puede, a priori, excluir ni la penetración celular de la hormona, ni la acción posible de ésta sobre las etapas posteriores a la síntesis del AMP-cíclico.

En resumen, puede suponerse que, la actividad enzimática está ligada a la forma-

mación del complejo hormona-adenilciclase y que los puntos activos de la enzima miran hacia el interior de la célula para provocar la formación del AMP-cíclico a partir del - ATP (ver fig. 7).

=====

Cuando el tejido estrógeno sensible es sometido a la acción del esteroide sexual, se observa una respuesta inicial (amplificación) consistente en el crecimiento de la célula y, por ende, del tejido. Responsable de ello son:

a) Imbibición de agua, como resultado de cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, quizás por liberación de histamina y serotonina (SPAZIANI y SZEGO)(275).

b) Por incremento de la velocidad de síntesis de proteínas específicas, acción que ha sido atribuida, entre otros autores, por CLEVER y KARLSON (48) a un cierto efecto sobre el metabolismo de los ácidos nucleicos.

Ya ASTWOOD (7) en 1.938 observó, en roedores castrados, un considerable aumento en su peso en seco. MUELLER (206) en 1.957 postuló que el subsiguiente peso en seco era debido a una síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

VOKAER (308) comparte el crecimiento del útero bajo acción estrogénica en tres fases sucesivas:

1ª.- Fase de Inducción: durante las 6 primeras horas después de la administración del estradiol se produce una modificación extremadamente importante del contenido acuoso del tejido utérico.

2ª.- Fase de acumulación de RNA: durante las 18 horas siguientes se observa una acumulación de RNA, fenómeno que se traduce por el aumento del tamaño del nucleolo.

3ª.- Fase de síntesis de DNA: si la estimulación estrogénica es mantenida 40 a 72 horas después de la administración inicial, empieza la síntesis de ácido desoxirribonucleico.

En el Rockefeller Institute, SEGAL, DAVIDSON y WADA (257) han demostrado que en

la rata castrada, la inyección de estrógenos, estimula la formación de RNA y, consecuentemente, la síntesis protéica y crecimiento del endometrio. Los mismos autores, continuando el experimento, obtuvieron de estos animales tratados con estrógenos, RNA que instilaron seguidamente en la cavidad uterina de otras ratas ovariectomizadas que no habían sido tratadas con el esteroide estrogénico y, comprobaron que se producían cambios celulares específicos, con aumento de la velocidad de síntesis protéica, al igual que en el primer caso. Hacen la observación de que en los experimentos de control no existía la posibilidad de que las preparaciones de RNA estuvieran contaminadas con estrógenos.

Un experimento similar ha sido realizado por FENCL y VILLEE (85) los cuales han observado algo parecido. Preparaciones de RNA obtenidas de útero y otros órganos, procedentes de ratas inmaduras tratadas con estradiol, fueron inyectadas en un cuerno uterino, mientras que el cuerno contralateral servía de control. Deducen que, la curva de incremento en la incorporación de aminoácidos en las proteínas uterinas, después de la aplicación de RNA uterino inducido por estradiol, era similar a la que se obtenía después de la aplicación sistemática de estradiol, alcanzando un máximo de 24 horas. Han demostrado, también, que las preparaciones de RNA procedentes de riñón, suprarrenales, pulmones, músculo esquelético y timo no tenían ningún efecto sobre la síntesis protéica del útero.

Se deduce, pues, que, la hormona, en un principio inyectada, daba lugar a la producción de un RNA específico, posiblemente de tipo mensajero, que al ponerse en contacto con el útero de otras ratas castradas podía ser captado por las células y poner en marcha una respuesta típica estrógenica, es decir, el RNA uterino serviría de intermediario en el incremento de la síntesis protéica inducida en el útero por el estradiol. Estas deducciones pretenden indicar que los tejidos diferenciados solo responden al RNA órgano-específico.

Efectos muy precoces surgidos por la acción del estradiol ponen en consideración algunos argumentos actuales en favor de una acción primitiva del mismo.

MEANS y HAMILTON (200) estudiando la respuesta del útero, de ratas ovariectomizadas, al estradiol, observan, que rápidamente se produce una estimulación de la síntesis de RNA nuclear y de la captación de sus precursores, efectos que se hacen evidentes antes de dos minutos. Esto viene a decir, que el estrógeno, por un mecanismo todavía no explicado, incrementa la permeabilidad de la membrana y la transcripción del DNA. La mayoría del RNA sintetizado bajo la influencia del estradiol es de tipo ribosómico (GREENMAN y KENNEY) (106).

MUELLER y GORSKI(207) han encontrado argumentos en favor de una acción del estradiol sobre una etapa post-transcripcional consistente en favorecer el transporte o la traducción en proteínas de RNA mensajero preexistente. Para MUELLER habría una conexión entre la síntesis de proteínas y RNA, entrañando la formación de partículas ribonucleoproteicas destinadas a proteger y a transportar el RNA mensajero sobre los ribosomas.

El incremento de la síntesis de "novo" proteínas inducidas por el estradiol fué inhibida por la actinomicina D y el 5-fluoracilo, indicando que la síntesis de proteínas era el resultado de una síntesis de RNA DNA-dependiente (KONISHI).

KONISHI y colb. (162) han observado que en la rata ovariectomizada el RNA mensajero y la síntesis proteica fueron inducidas primariamente y, la síntesis de DNA secundariamente, después de la administración de estradiol (especialmente en el epitelio superficial). El empleo simultáneo de progesterona inhibió la síntesis de DNA pero no la de proteínas. Estos resultados sugieren que los estrógenos pudieran ser un factor iniciador de la proliferación, y la progesterona un factor iniciador de la diferenciación que funcionaría mediante el acoplamiento con el estrógeno.

6.) EFECTOS ESTROGENICOS

Si bien el mecanismo de acción de los estrógenos es un tema de alta complejidad y gran controversia en el momento actual, no lo es tanto el conocimiento de sus efectos -

en aquellos órganos estrógeno-dependientes de la economía. La mayoría de las acciones biológicas conocidas han sido suministradas en el estudio de animales castrados, los cuales al ser privados de la fuente principal endógena de estrógenos, y ser sometidos al influjo de los mismos de origen extragonadal, se ha logrado obtener los efectos biológicos más puros. La mayor parte de cuantos resultados han sido obtenidos en la rata y consiguientemente en otras especies animales, es verosímil que se pueda extrapolar a la especie humana.

Tejidos periféricos, tanto reproductivos como de otros sistemas, participan en el metabolismo de estas hormonas y, por ende, reflejan el fruto de sus resultados. Son bien conocidas las interacciones entre los estrógenos y los órganos del sistema reproductivo: útero y mama, en su vertiente anatomopatológica, por lo que omitimos su comentario, para reseñar sucintamente el estado de aquellos efectos a nivel celular y de interés bioquímico.

Así pues los estrógenos originan:

1º. - Aumento del flujo sanguíneo con vasodilatación e hiperemia secundaria, al parecer, a la intervención de la acetilcolina, histamina y serotonina.

2º. - Aumento de permeabilidad de la membrana celular con incremento de la captación de agua, electrolitos (Na y Cl), glucosa, aminoácidos y seroproteínas.

3º. - Aumento de la velocidad de síntesis de fosfolípidos y proteínas.

4º. - Aumenta la captación de nucleótidos precursores de RNA.

5º. - Aumento de los 3 tipos de RNA (mensajero, ribosómico y transferencia) y de la síntesis de DNA.

6º. - Incrementa la actividad del RNA-polimerasa y otras enzimas.

7º. - Desarrolla la población de ribosomas celulares.

Resumiendo podemos decir que, estas modificaciones bioquímicas están en relación con los procesos habituales de crecimiento, las cuales van seguidas ulteriormente de un proceso de multiplicación celular. Si el estímulo estrogénico insiste se desencadena un cuadro de proliferación excesivo que tiene como consecuencia la aparición de hiperplasias.

A través de esta breve revisión hemos intentado recopilar la diversidad de datos e hipótesis actuales acerca de lo que acontece a nivel molecular cuando los estrógenos llegan a un tejido efector y modifica la estructura y características funcionales del mismo.

ESTROGENOS Y ENDOMETRIO

Pensaban los investigadores de principio de siglo, que encontrándose el endometrio en relación de dependencia con el ovario, no debía extrañar que los trastornos funcionales de este órgano fuesen acompañado, a menudo, de grandes engrosamientos de la mucosa y de proliferaciones glandulares. Desde entonces, hasta el momento actual, existe un acuerdo unánime, por casi todos los científicos, de que la hiperplasia de endometrio es consecuencia de una actividad estrogénica patológica.

Siendo, entonces, el estrógeno la causa normal de la hiperplasia del endometrio y, habiéndose observado por múltiples estudios que el tratamiento con este esteroide produce, a veces, cuadros hiperplásicos difícil de distinguir del adenocarcinoma, es lógico que esta hormona haya sido considerada con ciertas reservas y objeto de discusión en la intervención, o no, de la génesis de los carcinomas a este nivel. En caso afirmativo, sigue siendo motivo de debate el mecanismo en virtud del cual se desembocaría en proceso maligno. Se piensa que si una estimulación estrogénica excesiva o anómala conduce a una hiperplasia endometrial, parece ve-

rosimil suponer que podría llegarse hasta la producción de un carcinoma a través de cuadros patológicos que supondrían diferentes gradaciones (NOVAK).

En tanto algunos autores estiman que existen elementos suficientes para afirmar una acción directa o indirecta de los estrógenos como causa de carcinoma de endometrio, otros - en cambio lo niegan, o incluso, adoptan una postura ecléctica al respecto.

Ante la inquietud de estos hechos, nosotros hemos considerado conveniente, hacer una recopilación de cuantas investigaciones se hayan llevado a cabo en la especie humana y en la especie animal.

Para ello iniciaremos la revisión con los cuadros patológicos en la mujer, estudiando - la relación de dependencia de la patología ovárica y el endometrio, considerando el ovario como el principal productor de estrógenos, y su posible influencia en la génesis de las anomalías del cuerpo uterino. Seguidamente, la respuesta endometrial al tratamiento con estrógenos, para terminar actualizando las numerosas opiniones sobre la coexistencia y posible vinculación de la hiperplasia con el carcinoma endometrial.

Así pues, y de un modo consecutivo comentaremos:

- 1º. - La hiperplasia del estroma cortical del ovario.
- 2º. - La hiperfunción de las células del hilio ovárico.
- 3º. - El ovario poliquístico y síndrome de Stein-Leventhal.
- 4º. - Tumores ováricos feminizantes.
- 5º. - Tratamiento prolongado con estrógenos.
- 6º. - Relación entre hiperplasia endometrial y adenocarcinoma.

=====

I - HIPERPLASIA DEL ESTROMA CORTICAL DEL OVARIO

Desde que SMITH (267), en 1. 941, y SMITH, JOHNSON y HERTIG (268) en 1. 942 describieron una alteración ovárica, que denominaron hiperplasia del estroma cortical, caracterizada por

la existencia de células análogas a las que se hallan en los tumores tecales y granulosa corticales, se ha venido notando un notable interés por este problema, en particular por lo que se refiere al cáncer de endometrio y mama. Esta anomalía fué encontrada, según, los autores, en el 87% de las pacientes menopáusicas afectas de carcinomas de endometrio.

Para SMITH la patogenia de estos cambios en el estroma cortical del ovario se explicarían por una acción estimulante gonadotrópica, tanto de la FSH como la LH en un ovario "senil", dado que, al desaparecer los folículos, el estroma del cortex recibiría toda la estimulación hormonal. Esta hipótesis ha tenido confirmación tanto clínica como patológica. Se ha comprobado durante el embarazo, que el examen de ovarios resecados por algún motivo, a menudo revelan una hiperplasia del estroma cortical fisiológica, merced quizás, a las gonotropinas circulantes. BURT (38) lo demostró en 1.954 examinando la hipófisis de 19 mujeres cuyos ovarios mostraban una hiperplasia del estroma. Observó que 5 de ellas, con alteración ovárica más acusada, mostraban grandes cantidades de células hipertróficas "anfófilas" de sus hipófisis, mientras que, en las pacientes con anomalías ováricas más directas, este hallazgo era menos frecuentes.

La conexión entre la hiperplasia del estroma con los procesos malignos de la mujer, no ha sido limitado exclusivamente a los tumores del tracto genital, sino que autores como SOMMERS y LOMBARD (271) han correlacionado la anomalía ovárica con cánceres de esófago, estómago, pulmones y mama. Con respecto al cáncer de mama, citamos a JESSIMAN y MOORE (150), SOMMERS y TELOH (273), Mc MANUS y SOMMERS (199) etc. que han encontrado esta relación en pacientes afectas de carcinoma mamario. Los estudiaremos más adelante.

Referente a la correlación entre hiperplasia del estroma cortical y carcinoma de endometrio citaremos algunos trabajos, entre los diversos que han aparecido desde las primeras investigaciones de SMITH y colb.

En 1.948, WOLL y colb. (316) estudiando una serie de 331 pacientes con carcinoma endometrial, hallaron hiperplasia de estroma de la corteza ovárica en el 84% de los casos, - mientras que este hallazgo se reducía a una 44% en otro grupo de mujeres no cancerosas de la misma edad. La mayor incidencia de estas hiperplasias con carcinoma endometrial se observa en pacientes cuya edad oscilaba entre 50 y 70 años, es decir postmenopáusicas.

Posteriormente en 1.953 se encontró, por NOVAK y MOHLER (218), una intensa hiperplasia estromática en un 54% de ovarios de un grupo de 63 mujeres post-menopáusicas con carcinoma endometrial, en tanto, en la serie control se hallaron solo en el 21%. Hacían - destacar la no concomitancia entre la mayor hiperplasia del estroma cortical y los grados más graves de carcinoma, lo que consideraban como prueba evidente de que la alteración del ovario no era consecuencia de la alteración patológica del endometrio.

SCHNEIDER y BECHTEL (254) encontraron una serie de alteraciones similares en un - 52,3% de carcinomas de endometrio, frente a un 35% de una serie de control, emitiendo la hipótesis de que esta alteración del ovario representaba un esfuerzo de compensación del estroma para responder al estímulo hipofisario a medida que los óvulos y los folículos se despauperaban.

SOMMERS y MEISSNER (272) en un estudio comparativo de ovarios de 38 pacientes con carcinoma de cuerpo y un grupo control, obtenidos por necropsia, encontraron hiperplasia del estroma en el 73% del grupo afecto de cáncer, en comparación con el 36% de la serie control. En 10 casos en los cuales las hipófisis fueron accesibles se hallaron porcentajes - aumentados de sus células (basófilas, basófilas hialinas y anfófilas), en comparación con los cálculos obtenidos en mujeres endocrinológicamente normales. Estos cambios hallados en las glándulas endocrinas en los casos de cáncer endometrial, soporta la hipótesis de una actividad hiperfuncionante, primeramente, hipofisaria y ovárica con estimulación estrogénica continua del endometrio, seguida posteriormente de hiperactividad hipofisaria y adre-

nocortical.

HERTIG en 1.957 dió cuenta de una proporción del 90% de hiperplasias del estroma cortical entre pacientes de carcinoma endometrial. Reiteraban el hecho de que las células del estroma cortical hiperplásico eran similar a las células del folículo, principal productor de estrógenos.

MARCUS (191) encontró que las pacientes afectas de carcinoma endometrial, cuyos ovarios contenían una hiperplasia del estroma cortical, demostraban una incidencia bastante mayor de estimulación endometrial en comparación con aquellas pacientes con carcinoma cuyos ovarios no demostraban ninguna hiperplasia. Este mismo autor observó que en los enfermos de carcinoma, el endometrio benigno no invadido por el tumor, demostraba una incidencia bastante mayor de hiperplasia, que lo que se vió en endometrios de pacientes control. Estos hallazgos vendría a interpretarlos, como que la hormona elaborada por las células hiperplásicas solo responderían a endometrios afectados de carcinoma.

PRATT y otros han señalado, también, una elevada frecuencia de hiperplasia del estroma cortical del ovario en casos de adenocarcinoma de endometrio.

Recientemente YAHIA, BENIRCHKE y STURGIS (318) muestran su experiencia, al respecto, en su estudio de 153 casos de carcinoma endometrial estudiado en el Peter Brigham Hospital, hasta el año 1.960. A 80 pacientes de esta serie se le practicó, como mínimo, una sección de un ovario para su estudio histológico, encontrándose las siguientes alteraciones:

- 50% de ovario atróficos.
- 28% de ligera hiperplasia del estroma cortical.
- 22% con marcada hiperplasia del estroma.

Esta casuística, aunque en parte refleja la coexistencia de patología ovárica con el carcinoma endometrial, no llega a tener una incidencia tan elevada como en principio obser-

varon WOLL, HERTIG, SMITH y JOHNSON en 1. 948.

En nuestro servicio BOTELLA y NOGALES (29) han examinado el ovario de 100 pacientes portadoras de adenocarcinoma endometrial, y lo han comparado con el estado del ovario en 50 mujeres de la misma edad sin carcinoma, encontrándose que el 10% de las mujeres con cáncer tenían hiperplasia cortical ovárica, mientras que en el grupo control esta correlación era del 8%. Son observaciones que no muestran diferencias significativas en el estado del ovario de ambos grupos. Opinión similar es compartida por GONZALEZ MERLO (103) considerando que estas modificaciones ováricas se encuentran en el adenocarcinoma con la misma frecuencia que en grupos controles normales de la misma edad.

II - HIPERPLASIA E HIPERFUNCION DE LAS CELULAS DEL HILIO OVARICO

La relación etiológica entre la hiperfunción de las células del hilio ovárico y los procesos patológicos originados en el endometrio, es otro de los motivos actuales de debate, en el que se intenta apuntar la interrelación entre las dos anomalías genitales. Cuantos estudios se han practicado al respecto, no han tenido resultados de acuerdo unánime, tal y como ocurre en la hiperplasia del estroma cortical ovárico. Aunque muchos han intentado correlacionar la presencia de estas células con el tumor del endometrio, muy pocos han sido los que han pretendido averiguar la coexistencia de dichas células con la hiperplasia endometrial.

Uno de los primeros autores que describió lo que hoy se acepta como células del hilio ovárico, fué BACURA (12) en 1. 907, designándolas como "células cromafines" idénticas, parcialmente, a las células nerviosas dotadas de función endocrina. BERGER (21) en 1. 922 fué el que describió de un modo más exacto dichas células, demostrando su semejanza con las células de Leydig del testículo, lo que ha permitido admitir que ambas gónadas tengan origen en una misma formación embriológica del mesonefros primitivo.

MARCUS (193) las describe como células típicamente poliédricas dispuestas en forma de mosaico, con citoplasma acidófilo, granular y pigmentado, en cuyo interior pueden obser-

varse gotas sudanófilas y más raramente cristales de Reinke. Disponen de un gran núcleo basófilo colocado de modo excéntrico con la presencia de una o más núcleos prominentes.

STERNBERG (282) asoció la existencia de la hiperplasia de estas células con la aparición de signos de virilización en mujeres adultas, confirmando también su presencia en recién nacidos y niñas de algunas semanas de edad. Según él, detecta dichas células en el 80% de ovarios adultos, si se practican varios cortes. En este mismo año, SHAW y DASTUR (260) ponen en evidencia estos elementos, no solo en el hilio, sino también en porciones medulares de estos mismos ovarios. Los detectaron en la mitad de una serie de pacientes con carcinoma de endometrio, y no fueron halladas en los ovarios de las pacientes control.

SOMMERS y MEISSNER (272) encontraron células hiliares en un 12% de cáncer endometrial. SHERMAN y WOLFF (263) en 133 casos de carcinoma endometrial primario en los cuales el tejido hiliar ovárico fué accesible para estudio, por lo menos en una sección por ovario, encontró que la hiperplasia de estas células estaban presente en 109 casos, es decir, una incidencia de 81,9%. En un estudio anterior de 29 casos de adenocarcinoma primario de útero, la incidencia de hiperplasias de células hiliares fué de 100% (o sea 29 casos). Han investigado también la interrelación entre estas células y la hiperplasia del endometrio observando que tal coexistencia es evidente. Demostraron en 52 pacientes post-menopáusicas con hiperplasia de endometrio, la existencia de 12 casos con hiperplasia de células hiliares (23%), mientras que en 34 casos control sin hiperplasia de endometrio, tan solo en 2 pacientes aparecieron aglomeraciones de células hiliares (5,88%).

MARCUS (192) en 1.963 estudiando los ovarios de 100 enfermos con adenocarcinoma endometrial y 100 mujeres control, no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la coexistencia de células hiliares ováricas en ambos grupos. Paralelamente, en este mismo estudio el autor no pudo encontrar ninguna correlación demostrativa entre la presencia de células hiliares y estimulación del endometrio benigno no invadido, tanto en el

grupo de pacientes con carcinoma, como en los endometrios control.

En esta misma época, AMES y JANOVSKI (3), tampoco encontraron una diferencia significativa en la incidencia de células hiliares encontradas en pacientes con cáncer de cuerpo, comparados con pacientes control.

Las enfermas afectas de tumor maligno las dividieron en dos subgrupos: las tratadas con cirugía solamente, y las que fueron sometidas a irradiación previa a la terapéutica quirúrgica, deduciendo del estudio de ambos, que la incidencia de células hiliares era del 23% para el primer subgrupo, y del 43% para el segundo, lo que venía a indicar que la radiación influía en la presencia ulterior de estos elementos citológicos.

NOVAK y MATTINGLY (217) en una revisión sobre tumores de células del hilio, encontraron siempre un endometrio hiperplásico.

En 1.963, BOTELLA y NOGALES (30) examinando 100 mujeres con tumor maligno endometrial y comparándolas con 50 de la misma edad sin cáncer, hallan células en el hilio ovárico en un 29,5% de las primeras, y en el 24% en las de control, lo que supone variaciones de poco significado.

YAHIA y colb. (318) en su casuística del Peter Brigham Hospital solo encontraron 4 ovarios con hiperplasia de células hiliares, de las 45 enfermas con carcinoma que observaron.

MAGLI y SONNINO (185) examinaron los ovarios de 21 mujeres con carcinoma endometrial, y los de 34 pacientes que habían sido sometidas a histerectomía por diferentes causas, siempre benignos. Hallaron una correlación positiva en el 87,76% de los casos malignos, y una casi constante correlación negativa en las formas benignas. Estos autores proponen que en la patogénesis de carcinoma de cuerpo, un crecimiento hormono-dependiente y otros factores metabólicos (diabetes, obesidad, etc.), a parte de hiperestronismo, están involucrados, en general, en un mayor desbalance endocrino.

BOIVIN y RICHARD (26) tampoco encuentran diferencias significativas en los aspectos -

del endometrio de 23 mujeres con tumor de las formaciones hiliares, aunque, en este grupo, los autores, encontraron cuatro hiperplasia adnomatosas y un adenocarcinoma. NOVAK y WOODRUFF (223) en 1.970 corroboran las opiniones de los autores que defienden la interrelación entre las situaciones anómalas ováricas en mujeres post-menopáusicas, y las hiperplasias y adenocarcinomas de endometrio.

En síntesis, podemos decir que dada la diversidad de criterios sobre la fisiopatología de estas células, es preciso esclarecer si la presencia de las mismas, es motivo de producción hormonal adecuada, y en caso de serlo, si son ellas las responsables de los efectos orgánicos a nivel genital. Se debe estudiar mucho más este tipo de células antes de que se las implique en la etiología del carcinoma de endometrio; por eso, se tiene la esperanza que los avances en el campo de la investigación hormonal en colaboración con las observaciones clínicas y patológicas resolverán muchos de estos problemas.

III - SINDROME DE STEIN-LEVENTHAL y OVARIO POLIQUISTICO

El problema del ovario poliquístico es un tema de patología ginecológica que desde muchos años se viene en discusión. Decía ADLER (1) en 1.931 que parecía indiscutible que actuasen sobre la mucosa del útero estímulos anormales y repetidos, dependientes del simultáneo crecimiento de varios folículos que no maduraran o lo hiciesen incompletamente. Consecuencia de esta estimulación serían las proliferaciones patológicas endometriales. Fue preciso llegar a 1.935 para que el problema adquiriese relevante interés, cuando STEIN y LEVENTHAL (281) describieron un síndrome (que lleva sus nombres) asociado a esta alteración ovárica, y que se caracteriza clínicamente por: alteraciones menstruales o amenorrea, hirsutismo, esterilidad y obesidad. A partir de ellos han aparecido ingentes trabajos repletos de descripciones clínicas, diagnósticas, tratamientos y, ultimamente, estudios bioquímicos de la fisiología hormonal en esta enfermedad.

Es importante hacer la observación, que el verdadero síndrome de STEIN-LEVENTHAL

se caracteriza por gruesos ovarios polimicroquísticos, con maduración simultánea de muchos folículos que no llegan a alcanzar la talla adulta, e hiperplasia de la teca interna de los mismos. Están cubiertos por una albugínea engrosada y fibrosa.

Motivo de polémica, también es el tipo de hormona elaborada por estos ovarios, razón - por la que hacemos breve comentario en torno a la estereoidogénesis ovárica en este síndrome. Las investigaciones de los últimos años han analizado los mecanismos hormonales que operan en la enfermedad poliquística en colaboración con los avances de la bioquímica hormonal y técnicas de análisis y aislamiento de esteroides.

Sabemos, hoy, que existe síntesis y secreción de andrógenos por los ovarios del síndrome de Stein-Leventhal, pero se discute si esta patología depende de un disturbio hipotálamo-hipofisario primitivo o se trata de una responsabilidad exclusivamente ovárica. Puede establecerse con cierta seguridad que tales manifestaciones clínicas pueden explicarse por los efectos en la bioquímica esteroidea dentro de estos ovarios, debido a un trastorno congénito del metabolismo, merced a una enzimopatía constitucional de la gónada.

La hipótesis más verosímil, parece ser, la falta de la enzima 3-beta-ol-dehidrogenasa, la cual conllevaría a una carencia en la formación de progesterona. Esta enzima actuaría en la conversión de la pregnenolona en progesterona, pero al estar bloqueado este sistema, el exceso de pregnenolona, así originado, se eliminaría en forma de 17-cetosteroides de acción virilizante (BOTELLA). Según MARCUS, este camino, normalmente juega un papel - poco importante en la síntesis del ovario. En opinión de MAHESN y GREENBLATT (186) el defecto de este sistema enzimático conlleva un acúmulo de compuestos intermedios, tanto el 17-alfa-hidroxipregnenolona como de dehidroepiandrosterona.

Se piensa, también, que puedan existir defectos en otros sistemas enzimáticos, como la 19-hidroxilasa.

Otra hipótesis que pretende esclarecer esta anomalía endocrina, es aquella que atribuye

ye un bloqueo parcial en la aromatización del anillo A, por donde la androstendiona y la testosterona se transforman en estrógenos (DIGNAM y colb. (67) y MAHESH y colb.(188)), con la acumulación subsiguiente de grandes cantidades de precursores.

Estos pacientes, pese a poseer niveles estrogénicos aparentemente adecuados, muestran, sin embargo, un aumento relativo del cociente andrógeno y estrógeno culpables de los síntomas de virilización. Los principales productos intermedios de este metabolismo alterado es la androstendiona y la dehidroepiandrosterona, sustancias debilmente androgénicas, que no explican satisfactoriamente el hirsutismo, pero que, en cuantía variable, se transforman en testosterona, (20 veces mas potente), fundamentalmente en el hígado, aunque también, como ha demostrado in vivo MANHESH y GREENBLATT (187) su conversión puede realizarse en el mismo ovario.

YAHIA y TAYMOR (319) defienden la hipótesis de que el trastorno inicial que acaba dando lugar al ovario poliquístico, consiste en una interferencia de la función cíclica normal hipotálamo-hipófisis-ovárica.

Ante la evidencia de estas manifestaciones androgénicas engendradas en los ovarios poliquísticos, llama la atención, los múltiples estudios clínicos que asocian el síndrome de Stein-Leventhal con la patología del endometrio, siendo éste influido por los estrógenos. Por eso, nos permitimos hacer algunas consideraciones sobre los trabajos referentes a síntesis estrogénicas y su excreción en los ovarios poliquísticos, para después, poder justificar sus relaciones con la hiperplasia endometrial y el carcinoma.

Parece ser que, a pesar de la actividad androgénica, el ovario poliquístico es capaz de segregar una cantidad selectivamente normal de estrógenos. Este hecho, ha sido confirmado por análisis en las concentraciones en plasma y líquido de quistes, por cromatografía del tejido ovárico, determinaciones de estrógenos urinarios, etc.

Pruebas clínicas reflejan que los ovarios poliquísticos pueden producir cantidades ade-

cuadas de estrógenos, manifestados por citología vaginal, biopsia de endometrio e incluso por la morfología externa de los pacientes y desarrollo mamario. EVANS y RILEY (81) han observado en algunas pacientes, que después de la resección cuneiforme de ovarios han aparecido síntomas vasomotores menopáusicos transitorios. También se ha visto una disminución estrogénica pronunciada, pasajera, después de la resección cuneiforme.

DORFMAN (74) no ha encontrado diferencia significativa, en la concentración de estrógenos en plasma, entre mujeres normales y pacientes con ovarios poliquísticos. Otros autores, SHERMAN y colb. (262), EVANS y RILEY (81), han observado una excreción urinaria de estrógenos dentro de los límites normales.

Estudios de KECSKES y colb. (158) en 1.962, en cromatografía sobre papel de la estrona, estradiol 17-beta y estriol, en tejidos ováricos normales y en ovarios de Stein-Leventhal, han comprobado que estos últimos contienen más cantidad de 17-beta estradiol que los tejidos gonadales normales. El análisis del líquido procedente del folículo de estos ovarios patológicos, han revelado, que además de un aumento de las concentraciones de androstendiona, existen cantidades muy pequeñas, e incluso ausencia de estrógenos, en comparación con el líquido quístico de los ovarios control (GIORGI (98), SHORT (264, 265).

En pacientes portadores de este síndrome, la administración de la gonadotropina FSH, ha aumentado la secreción urinaria de estrógenos, quizás, por estimulación de mayor número de folículos (CROOKE y colb. (55), GEMZELL y colb. (95).

En síntesis, se supone que el trastorno en la estropoyesis del ovario poliquístico puede ser solo parcial, a parte de que pueden existir otras estructuras ováricas (hiperplasia del estroma cortical) capaces de formar y segregar estrógenos en cantidades importantes. Otra explicación de un nivel estrogénico elevado, viene determinada por la conversión de los andrógenos, tanto a nivel ovárico, como en el hígado, tal y como han demostrado con carbono radioactivo - BAGGVETT y colb. (13), CHAPDELAINE y colb. (57), RYAN y SMITH (247).

Veamos a continuación la interrelación entre el síndrome del ovario polimicroquístico y síndrome de Stein-Leventhal, con el endometrio a través del hallazgo de diversos autores.

En un principio STEIN-LEVENTHAL, tras describir el síndrome que lleva su nombre, confirman que nunca habían encontrado un carcinoma de endometrio en pacientes con esta enfermedad, a los que se les había practicado, previamente, una resección cuneiforme de ovarios; quizás, la precocidad del tratamiento quirúrgico no permitió tiempo suficiente para la aparición de un posible desarrollo patológico endometrial. A este respecto, NOVAK, sugiere que, de no ser incidido cuneiformemente el ovario con la aparición consiguiente de ovulación, las consecuencias que se derivasen, corresponderían a lo que él ha señalado como "teoría del estrógeno".

SPEERT (279) en 1.949, ya apuntó la posible aparición de un carcinoma de endometrio como complicación en las pacientes no tratadas. Años más tarde DOCKERTY y colb. (69) en 1.951, refieren que un 20% de los casos de adenocarcinoma de endometrio, presentes en mujeres en período de actividad sexual, se acompañan de un síndrome de Stein-Leventhal. SOMMERS y WADMAN (274) en 1.956 encuentran hiperplasia quística y adenomatosa en la mitad de los casos de Stein-Leventhal. ROBERTS y HAYNES (242) observan lo mismo en un porcentaje mayor.

JACKSON y DOCKERTY (146) en 1.957 presentaron una casuística de 44 casos con este síndrome, 17 de los cuales estaban asociados con cáncer endometrial, mientras que los restantes, que habían sido sometidos a una terapéutica oportuna (resección cuneiforme o anexectomía bilateral) no presentaban dicha asociación. DE VERE y colb. (64) coinciden en el mismo hecho, señalando la aparición de tumores endometriales en pacientes no sometidas a tratamiento.

KAUFMAN, ABBOTT y WALL (157) informan de un estudio de 17 pacientes diagnosticadas de Stein-Leventhal a las que se les practicó biopsia de endometrio antes de la inter-

vención. Preoperatoriamente, 4 pacientes presentaban una hiperplasia quística, 3 hiperplasia adenomatosa, y 3 hiperplasia atípica. Después de la resección cuneiforme de los ovarios pudieron determinar una regresión de las hiperplasias (en 6 pacientes), e incluso, de las atípicas (solo hasta cierto punto). Sin embargo cuando llegó a un grado determinado de atipismo en la hiperplasia del endometrio, el proceso se convierte en irreversible y evoluciona hacia la malignidad. ANDREWS (6) en 1. 960 y RODRIGUEZ DE LIMA y colb. (245) en 1. 964 - han publicado, por separado, un caso de síndrome de Stein-Leventhal y carcinoma de endometrio. Estos últimos señalan la rareza de tales casos y enfatizan en la resección en cuña, como una medida profiláctica del desarrollo de las malignopatías endometriales. De la misma opinión es KISTNER y colb. (161) en 1. 966 piensan que se puede hacer una eficaz profilaxis del Ca endometrial, tratando adecuadamente las pacientes afectas del ciclo anovulador.

BOTELLA (29) en 1. 961, relacionando endometrios coexistentes con ovarios polimicroquísticos encuentra un 25% de grandes hiperplasias y un 50% de hiperplasias moderadas. BLEWETT (24) en el mismo año presenta una recopilación de 217 casos de este síndrome en las que solo aparecían 4 casos de cáncer de endometrio.

SHERMAN y COX (261) correlacionando los hallazgos clínicos y patológicos de 26 pacientes portadoras del síndrome de Stein-Leventhal, estudiaron en 18 casos el endometrio mediante biopsia y encontraron 17 con mucosa proliferada, mientras que el restante presentaba una hiperplasia. La tasa de excreción estrogénica urinaria en este último caso, era mayor que el resto del grupo, y en dos pacientes que se practicaron determinaciones hormonales se observó que presentaban niveles normales.

En 1. 964 el propio STEIN (280), en una comunicación que recoge su experiencia de 34 años, solo encuentra 108 pacientes que se ajustan por completo a este cuadro, y asimismo, ateniéndose a los estrictos criterios que caracterizan su síndrome, da cuenta de que la resección cuneiforme bilateral, produjo reaparición de ciclos ovulatorios en un 95% de los -

casos, con una tasa de embarazos del 83%.

TYLOR y CHAMELIAN (296) en 1.970 estudiando 97 endometrios con hiperplasias atípicas, se encontró con 25 casos asociados con síndrome de Stein-Leventhal, lo que equivale a un 25%.

BOTELLA (32) en su última edición de enfermedades del aparato genital femenino, aporta su criterio, manifestando que el endometrio coexistente con el síndrome en cuestión no es hiperplásico sino permanentemente proliferativo. Según él, aunque no lo ha confirmado, no cree que hay relación entre el Stein-Leventhal y el Ca de endometrio, entre otros argumentos, porque éste no es un verdadero productor de hiperestronismo y sí de hiperandrogenismo, el cual actuaría como antagónico y se opondría a las proliferaciones malignas del útero.

IV - TUMORES OVÁRICOS FEMINIZANTES

La asociación de tumores funcionantes del ovario: tecomas y tumores de la granulosa, con hiperplasias y carcinomas endometriales, es otra de las observaciones que han influido para considerar a los estrógenos como carcinogénicos bien a través de una acción directa, o bien actuando por intermedio de la hiperplasia.

En los trabajos de HITSCHMANN y ADLER figura por primera vez la afirmación de que las causas de la hiperplasia endometrial residen en el ovario, basándose en los hallazgos realizados por KONSCHEG, SCHRÖDER, MEYER, y otros, en hiperplasias consecutivas a tumores ováricos, incluso en menopaúsicas, confirman el origen glándulo-germinal de dicho proceso y la frecuente coincidencia del mismo con tumores de las células de la granulosa, permite pensar que dichas células ejercen normalmente, aunque no haya tumoración, cierto influjo en las alteraciones de la mucosa uterina. En 1.922 es cuando SCHRÖDER hace la observación de un tumor tecagranuloso con hiperplasia glanduloquística y carcinoma incipiente. Desde entonces hasta el presente se han publicado muchos casos de simultanei-

dad de ambos procesos.

DOCKERTY y Mc CARTY (71) en 1.939 publicaron 30 casos de pacientes con tumor de células de la granulosa, entre los cuales 2 casos presentaban cáncer de endometrio. Un año más tarde el mismo autor (68) presentó otra casuística con un total de 10 tumores de células tecales, con la coexistencia, en un caso, de adenocarcinoma de endometrio, y en 6 aparecieron hiperplasia glanduloquística del endometrio. En 1.942 SMITH, JOHNSON y HERTIG (268) comunicaron que el 16% de sus tumores de células tecales y granulosas, estaban asociados con carcinoma de endometrio. Mc GOLDRICK y LAPP (197) en 1.944 en una revisión de tumores de células tecales que comprendía un total de 46 casos encontraron en 5 (9,2%) carcinoma endometrial coexistente, y en 36 hiperplasia endometrial.

HODGSON, DOCKERTY y MUSSEY (137) informaron de 8 casos de carcinoma endometrial (12,9%) en un total de 62 casos de tumores de la granulosa. Nuevamente DOCKERTY y MUSSEY (72) en 1.951 dieron cuenta sobre 13 casos similares encontrados entre 87 blastomas ováricos.

En la casuística de WOLL y colb. (316) la interrelación entre estos dos procesos es menos significativa; encontraron de un grupo de 331 carcinomas, tan solo 16 tecomas concomitantes, mientras que un grupo control formado por 307 pacientes solo existían dos tecomas. Hallazgos todavía menos consistentes fueron descritos y HENRIKSEN y MURRIETA (129) en 1.951 los cuales de una serie de 237 adenocarcinomas de endometrio, tan solo 2 tumores de células de la granulosa coexistían. En este mismo año publican, INGRAM y NOVAK (144), 50 casos, recogidos de la literatura, de cáncer de cuerpo asociados a tumor ováricos feminizantes, de los cuales 28 eran tecomas y los restantes tumores de células de la granulosa. Estos mismos autores revisando los archivos del John Hopkin Hospital, encontraron 66 casos de tumores feminizantes ováricos, 4 de los cuales estaban asociados a carcinoma endometrial. De sus conclusiones, dedujeron que el adenocarcinoma de cuerpo se presenta con mucha mayor frecuencia en presencia de tumores feminizantes, cuando los pacientes se encuentran en edad reproduc-

tiva. Creían que este hecho corroboraba la teoría de LOEB de que "el endometrio debe permanecer bajo la influencia de los estrógenos durante un tiempo prolongado para que puedan ejercer un efecto carcinogénico". Pensaban, además, que el hiperestronismo aparece, a menudo, como factor de realización en la carcinogénesis de las mujeres ya predispuestas al cáncer.

Otra nueva revisión de la literatura practicada por DIDDLE (65) en 1. 952, recopiló -
1. 189 cánceres de ovario, repartidos en 926 tumores de la granulosa y 263 tumores de células tecales. Del total, 415 tenían hiperplasia del endometrio y en 73 oportunidades -
(6,1%) se asociaban con carcinoma endometrial. Sugirió, que el carcinoma de cuerpo era cuatro veces más frecuente en tumores de células tecales, que en asociación con tumores de la granulosa. Este mismo hecho fué confirmado dos años más tarde, por LARSON (173) en una amplia recopilación de material. Observó que mujeres post-menopáusicas con tumores de la granulosa se asociaban en un 10% con adenocarcinoma de endometrio, mientras que los portadores de tumores tecales la incidencia con el cáncer de cuerpo ascendía a un 24%.

Otros informes referentes a la correlación entre estos tumores y el carcinoma de endometrio, daban los siguientes resultados.

- EMGE: 3,3%.
- MANSELL y HERTIG (189): 15%.
- SPEERT: 18%.
- HERTIG: 24%.

Sin embargo en 1. 959 DIDDLE y DEVEREUX (66) publicaron una serie de 23 blastomas ováricos en donde no habían hallado ningún carcinoma endometrial. Este mismo año GREENE, RODDICK y MILLIGAN (105) encontraron tan solo 2 carcinomas de cuerpo uterino, en una serie de 55 tumores feminizantes (3,6%). Suponen que cuantos datos han aparecido re-

lacionando los tumores feminizantes del ovario y el carcinoma endometrial son contradictorios, y confusos. Sus experiencias demuestran que los tumores feminizantes solo, raramente, producen estrógenos en cantidad excesivamente prolongada; sugieren, no obstante, que quizás, pudiera inducir hiperplasia del endometrio, y, ocasionalmente, carcinoma.

En 1.965 FOX (89) publica un artículo en el que pone en evidencia la actividad estrogénica del cistoadenoma seroso del ovario. Confirma que, aproximadamente, la cuarta parte de mujeres, en edad post-menopáusicas con este tipo de tumor, que componen su serie, demuestran evidencia de actividad estrogénica, reflejada bien por hemorragia vaginal, hiperplasia del endometrio o por un alto índice de cornificación en frotis vaginales.

El sentir de NOVAK (221) en 1.966 referente a esta cuestión, abona, en parte, en favor de la interrelación de ambos procesos. Afirma que estas neoplasias productoras de estrógenos surgidas en el ovario, se han registrado en coincidencia con el adenocarcinoma endometrial, en mucha mayor proporción de casos que permiten las leyes del azar. Da un porcentaje de asociación entre mesenquimomas feminizantes y carcinomas de fundus, da un 15 a 20% de todos los casos, hecho que cataloga como "experimento biológico espontáneo" y que puede ofrecer una base realista y valiosa para el concepto que tiene sobre el estrógeno como estímulo potente del desarrollo neoplásico.

Sin embargo CALATRONI (41), menos optimista, piensa que si los estrógenos tuviesen una relación etiológica con el carcinoma del endometrio, éste debería ser más frecuente durante la madurez sexual, época de la vida femenina en la que estos esteroides alcanzan los niveles más altos. Dice que un 70% de estos blastomas ováricos aparecen en la post-menopausia, cuando los estrógenos circulantes han disminuido considerablemente.

Recientemente en 1.971 GUSBERG y KARDON han estudiado el endometrio en 115 pacientes portadoras de tumores feminizantes del ovario, según se hacía constar en el registro de tumores ováricos, y ellos le consideran como responsables de la mayor parte de las alteraciones

endógenas de la estimulación estrogénica en el endometrio. Han observado como lesiones precursoras del cáncer un 43% de esta serie, y en 21% como carcinomas. Terminan comentando, que problemas de selección y posibilidades de otras endocrinopatías previenen afirmar conclusiones acerca de la carcinogénesis en la actividad de los estrógenos en los seres humanos.

=====

Si bien es cierto que ante la aparición de una malignopatía endometrial, se piensa en la presencia de la influencia estrogénica, a través de una condición anómala del ovario, no es menos evidente que estos procesos uterinos se hagan patentes en mujeres en plena declinación, hormonal post-menopáusica, o en pacientes castradas. De aquí, surge, en contrapartida, la postura de otros expertos que describen casos de cánceres endometriales en mujeres que desde hacía varios años tuvieron la última regla, época que se considera post-menopáusica, cuando la actividad ovárica ha decrecido elocuentemente, y en donde se conoce con mayor frecuencia la aparición de carcinomas de endometrio. Estos argumentos son la base donde se apoyan los detractores de la conexión estrógenos-cáncer. Sin embargo los defensores testimonian la existencia de una continua producción estrogénica débil que sumada a la surgida de un origen extrovarico, provocan un estímulo reiterado, que es condición imprescindible para mantener el desarrollo del cáncer de cuerpo.

Dejando al margen la revisión de estos hallazgos, tan solo sugerimos las investigaciones de CIANFRANI (45) en cuyo haber se relatan 8 casos de adenocarcinoma endometrial en una serie de 130 mujeres ovariectomizadas, con un tiempo medio de aparición de 10 años después de la castración. HERTIG y SOMMERS (131) también han afirmado la aparición de este proceso después de 10 o 13 años de la castración. Recientemente HOFMEISTER y VONDRAK (139) en 1.970 han presentado 17 casos de carcinoma de endometrio tras la desaparición de la función ovárica, bien por ooforectomía o por irradiación. Hacen hincapié en extirpar el útero junto a los ovarios, o de lo contrario, aconsejan no caer en la negligencia o en el

olvido de reiterar exploraciones rutinarias, con los métodos adecuados, en la insistencia de buscar posibles lesiones endometriales.

Otros estudios encaminados al análisis de determinaciones hormonales basándose en la sugerencia entre el grado activo "in vivo" de estrógenos y la presencia de estados anormales endometriales, han sido practicados por muchos investigadores con resultados también contradictorios. Ultimamente HAUSKNECHT y GUSBERG (124) investigan los metabolitos urinarios del estradiol en 17 mujeres post-menopáusicas normales, y otros 34 portadoras de Ca endometrial, no observando diferencia estadísticas en la secreción de estrógenos clásicos: estriol y estrona. Es más, dicen, que las mujeres post-menopáusicas con Ca endometrial producen, espontáneamente, menos cantidad de estos precursores.

V - TRATAMIENTO CON ESTROGENOS

Existe un numeroso repertorio de publicaciones que han vinculado la aparición de anomalías endometriales en pacientes con historia de tratamientos prolongados con estrógenos. Dada la frecuencia de la terapéutica hormonal en síndromes carenciales ginecológicas, y la reiterada asociación de estos esteroides en productos cosméticos, ha sido el motivo que suscite en el endometrio una patología proliferativa cuyos grados histológicos abarcan desde el simple engrosamiento de la mucosa, pasando por estados intermedios de hiperplasias, hasta poder llegar a la manifestación de un proceso maligno del cuerpo del útero.

Paralelamente, las experiencias en animales, tales como conejos y ratas, los más utilizados, han permitido atenuar, en parte, el delito que se le imputaba a los estrógenos como factor causal del cáncer de endometrio, en virtud a la rareza con que se ha producido esta malignopatía, si bien, se ha logrado obtener lesiones hiperplásicas de diverso grado tras un tiempo largo de tratamiento hormonal. Es conocido, que en experimentos llevados a cabo en animales de raza pura, muy cruzados entre sí, se consiguió producir tumores - malignos en útero y mama empleando dosis muy elevadas de estrógenos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no es posible producir estos resultados en otra especie, raza o ce-

pa de animales. En el criterio general, parece ser que, los hallazgos experimentales distan de encontrar equivalencia en la clínica humana.

Los datos recogidos de la clínica humana y trabajos de experimentación en animales, nos justifican estas ideas.

En Alemania, RIEHM y STOLL (240) en 1.952 observaron la aparición de un adenocarcinoma uterino en una joven de 37 años sometida durante 17 a intensa medicación estrogénica.

TACCHI (286) en 1.958 cuenta el caso de una mujer de 50 años que consumía 2 mg. de estilbestrol casi a diario, durante un período de 7 años, con fases intermitentes de descanso, tras las cuales reincidía en el tratamiento al observar la aparición pequeñas metrorragías. La respuesta endometrial fué la aparición de una hiperplasia masiva.

GUSBERG y HALL (113) han publicado en 1.961, una serie de 23 casos de carcinoma endometrial, recogidos en un único centro, después de un largo tratamiento con estrógenos.

YAHIA y colb. (318) de la casuística del P. Brigham Hospital encuentran un solo caso de estrogenoterapia prolongada post-anexectomía bilateral, después de 22 años administrando tabletas estrogénicas durante 25 días cada mes; se observó en la pieza de histesectomía un adenocarcinoma bien diferenciado con invasión mesometriometrial.

DOWSETT (75) en 1.963 presenta un caso de síndrome de TURNER que tratado con estrógenos a lo largo de 30 años seguidos, terminó desarrollando un carcinoma de endometrio.

CONILL (49) en su tratado de Ginecología hace un comentario sobre el acuerdo que existe en abstenerse de la medicación estrogénica en las heredocancerosas, lo que pone en evidencia la importancia que se dá a los estrógenos junto a la predisposición o "clima canceroso". BURROWS (37), ya en 1.947, no admitía una acción carcinogénica directa de los estrógenos, salvo en razas hereditariamente predispuestas.

La experiencia de NOGALES, suma varios casos de mujeres con historia de largo tiempo tratándose con estrógenos que terminaron en cuadros de hiperplasia atípica y adenocarcinoma.

Si bien estas mujeres que tomaron estrógenos durante muchos años, ocasionalmente, presentaron un cáncer uterino, hasta ahora no se ha establecido una correlación fidedigna con una excreción excesiva de estrógenos urinarios (WILLIAMS) (314).

Por otra parte, se sabe, que en algunas especies animales se ha logrado demostrar la relación de los estrógenos con la producción de neoformaciones uterinas, encontrándose esta hormona en la sangre de los animales cancerosos. ENGEL halló una U.R. de foliculina por c. c. de sangre en la coneja afecta de adenocarcinoma, mientras que en las condiciones normales se encuentra 0,3 c.c. de foliculina. Igualmente se ha visto que los extractos cutáneos de animales son ricos en estrógenos, todo lo cual indica que el animal canceroso se encuentra, en general, en un estado de hiperfoliculinemia (PEREZ) (232).

Los estudios de BURCH, WILLIAMS y CUNNINGHAM (36) en 1.931 reflejan la existencia de pruebas experimentales que revelaban a los estrógenos como el factor causal de la etiología de la hiperplasia. Informes anteriores habían sugerido esto, haciendo notar la ausencia de cuerpo amarillo cuando aparecía la hiperplasia. En este mismo año, HOFFBAUER (138) provocaba la hiperplasia del endometrio en conejillo de indias administrándoles extractos de lóbulo anterior de la hipófisis. Este fenómeno no se producía en aquellos animales a los que previamente se les había extirpado los ovarios. NELSON (212) también demostró la aparición de pequeños fibromiomas uterinos inducidos en conejillos de indias por acción estrogénica. Algunos años más tarde se repitió la demostración de estos fibromiomas por LIPSCHÜTZ (179), el cual, a la vez, pudo determinar en 1.950 (180), en algunas especies animales, grados muy acentuados de proliferación endometrial que incluso llegaba a imitar al adenoma maligno.

MOON y colb. en 1.950 después de una prolongada administración de hormona del crecimiento en estado puro, a ratas, han logrado la aparición de tumores de naturaleza variable, partiendo del sarcoma y el adenocarcinoma al tumor linfoide, suponiendo que esta hormona puede ser, en estos casos, un acelerador más que un factor causal. De ahí que las relaciones

entre el efecto estimulante del crecimiento y el efecto carcinogénico es obvio en los órganos endocrinos primarios y en los órganos sexuales secundarios.

CANO MONASTERIO (43) en 1. 950) produce hiperplasias de endometrio en ratones blancos tratados con estrógenos en administración subcutánea durante un espacio de nueve meses.

GARDNER y FERRIGNO (93) por medio de la acción prolongada de estrógenos lograron tumores de la serosa del útero de la ratona, quedando indemne el endometrio.

Según PEREZ y PEREZ (232), el extracto lipideo de adenocarcinomas correspondiente a - 15 mg. de tejido tumoral es capaz de producir, por inyección, celo en la coneja.

Respuestas endometriales patológicas, han sido obtenidas por medio de hidrocarburos químicamente semejantes a los esteroides estrogénicos. Los derivados del estilbeno, como el estilboestrol, fué realizado en ciertas razas de conejos, provocando adenocarcinoma (MEISSNER, SOMMERS y SHERMAN en 1. 957). Hicieron comparaciones de los cambios morfológicos en estas conejas con cáncer endometrial y en un grupo control. Observaron que las modificaciones después de la inyección de estrógenos involucraron efectos uterinos directos y un estímulo ovárico indirecto, mediado a través de la hipófisis gonadotrópica, encontrando en los huéspedes cancerosos una hipertrofia de la hipófisis, glándulas suprarrenales y ovarios. Sin embargo, en ausencia de esta reacción en el huésped control, el cáncer no fué observado.

Se ha puesto de manifiesto que ciertas proteínas cancerígenas tienen también propiedades estrogénicas; no está, por el contrario, totalmente comprobada la propiedad inversa, es decir, que los estrógenos sean carcinogénicos.

HALL y colb. (118) suministrando 20-metil-colantreno y posteriormente administrando estilboestrol, produjeron cáncer endometrial en la ratona, concluyendo que los estrógenos actuarían como cocarcinógenos acelerando la inducción y posiblemente la estimulación del crecimiento.

MERRIAN y colb. (203) en 1. 960 han inducido el adenocarcinoma en un cuerno del ovi-

ducto de la coneja, insertando un cordel empapado en metil-colantreno. Es interesante agregar que el adenocarcinoma, así producido, apareció tras etapas iniciales de hiperplasia proliferativa e hiperplasia quística.

TWOMBLY y colb. (295) en 1.961 produjeron experimentalmente en la coneja cánceres de endometrio con grandes dosis de estilbenos.

Según PEREZ, (232) los cancerígenos sintéticos, y en particular los derivados del antraceno, presentan un poder estrogénico muy diferente, existiendo sustancias cancerígenas que no son estrógenos, estrógenos que no son tampoco cancerígenos y otros que son a la vez cancerígenos y estrógenos, no encontrándose en los de éste último grupo paralelismo alguno entre las funciones cancerígena y estrogénica, siendo, por tanto, la analogía entre ambas funciones muy superficial; no pudiéndose seleccionar totalmente, por ahora, ambas propiedades.

Recientemente, en 1.970, PRESL y colb. (235) han observado que el nivel de estrógenos totales estimados fluorimétricamente en sangre periférica estaban aumentados en la hiperplasia endometrial reactiva desarrollada en conejas ovariectomizadas por la inducción artificial de estradiol.

Ante estos hallazgos que la literatura señala, cabría preguntarse ¿Cuántos animales, similarmente tratados, no desarrollaron adenocarcinoma del endometrio? Lo que sí es evidente, es que los datos en primates, tratados con estrógenos durante varios años, no han dado tales lesiones (véase el capítulo de comentarios).

VI - HIPERPLASIA ENDOMETRIAL y CANCER DE ENDOMETRIO

La relación entre hiperplasia y cáncer de endometrio ha constituido un problema de debate a lo largo de muchos años y en la actualidad sigue siendo motivo de polémica. Las similitudes de la hiperplasia de endometrio, mayormente la atípica, con el carcinoma del mismo tejido, junto a la aparición de reacciones hiperplásicas en endometrios afectados de neoplasias, así como, los antecedentes de proliferaciones hiperplásicas en casos de carcinoma endome -

trial, son los acontecimientos que, puestos en duda por muchos autores, siguen estando en el momento actual en discusión, pese a los esfuerzos que han intentado esclarecer tantos resultados contradictorios.

A principios de siglo (1. 900) CULLEN (56) ya describió lesiones hiperplásicas del endometrio, que por las aberraciones de arquitectura y por la desordenada e inquietante proliferación celular parecían muy semejantes al adenocarcinoma. El referido autor vió en estas lesiones - capacidad de transformación en carcinomas invasivos.

BACKER (11) y SCHRÖEDER (255) en 1. 915 descubrieron lesiones idénticas que por las características morfológicas, objetivaron una gran similitud con el adenocarcinoma, como constató su existencia junto a verdaderos adenocarcinomas invasivos del endometrio.

ROBERT MEYER (204) en 1. 923, con gran minuciosidad, describió las hiperplasias atípicas e informó de dos casos en los que aparecían islotes carcinomatosos, interpretando este hecho, en el sentido, de que la diferenciación morfológica entre la hiperplasia y el carcinoma es solamente de grado y que hay casos que son practicamente de transición.

HORSLEY (142) en 1. 924 y EVING (82) en 1. 928 informan sobre tres casos de cáncer de cuerpo en franca coexistencia con hiperplasia, así como el antecedente de proliferación hiperplásica 8 meses de diagnóstico de neoformación maligna. Un año más tarde FLHUMAN (87) describió otro caso adicional de coexistencia de ambos procesos, dejando testimonio de que había sido incapaz de encontrar dicha vinculación entre 22 carcinomas endometriales.

En un trabajo exhaustivo de TAYLOR (289) en 1. 932, que reúne 152 pacientes con adenocarcinoma de endometrio, observa que el endometrio no afectado por el tumor era asiento de hiperplasia en 9 casos de los 11 seleccionados. Un grupo de pacientes que habían sido - legrados 10 años antes, había descubierto la existencia de hiperplasias, lo que le permitió establecer una posible relación entre ambos procesos, llegando a proponer que se le denominase a esta última, como "estado subcanceroso". Reiteraron el hallazgo, dos años más tarde

TAYLOR y WILLEN al encontrar en 34 adenocarcinomas, que la mitad aproximadamente iban acompañados de hiperplasia.

Fué en 1.936 cuando NOVAK y YUI (224) arrojaron, probablemente, la primera publicación de más alta incidencia de hiperplasia y cáncer endometrial. En una serie amplia de carcinomas que hacían un total de 104 casos, encontraban que las hiperplasias concomitantes se presentaban en el 39%. Según estos autores, hay pruebas que confirman la progresión de estas alteraciones endometriales hacia adenocarcinoma, en mujeres menopáusicas y post-menopáusicas, mientras que las aparecidas en mujeres durante la vida genital activa, no parecería tener relación alguna con el desarrollo del cáncer. Este mismo pensamiento viene a - compartirse con los resultados de PAYNE (229) en 1.937 el cual de 534 casos de hiperplasias, localizadas, en mujeres premenopáusicas (496) y paciente post-menopáusicas (38), halló asociado el cáncer de cuerpo en 1,6% de las primeras y un 10,5% de las segundas. Este autor acepta, con reparos, la relación entre hiperplasia y carcinoma. Poco tiempo después salió a la luz, la publicación de HERWELL (133) compuesta de 50 casos de cáncer endometrial en los que el 71% presentaban, asociado, un endometrio de tipo proliferativo persistente con dilatación quística, hallazgo que no calificó de hiperplasia, pese a la evidencia morfológica que tenía con - este proceso.

JONES y BREWER (153) en 1.941), FAHLUND y BRODERS (83) en 1.946, CORSCADEN estudian las lesiones hiperplásicas asociadas a carcinoma de endometrio, y encuentran una proporción que no sobrepasa el 3% de la coexistencia.

SPEERT (276, 279) en 1.948, revisó los datos sobre pacientes con neoplásia maligna de endometrio en el Roosevelt Hospital de Nueva York, afirmando que la hiperplasia glandular del endometrio es un precursor común del adenocarcinoma. Un año después, escribiendo a propósito, de 14 pacientes con edad menor de 40 años portadoras de cáncer, encontró 5 casos coexistentes con hiperplasia, emitiendo entonces, la hipótesis de que la estimulación continuada

de estrógenos sobre el endometrio es un factor importante en la patogénesis del carcinoma endometrial. El mismo autor, en 1. 952, comunicó la revisión de 16 pacientes con adenocarcinoma invasivo, a los que se les había efectuado, años antes, biópsia diagnóstica, hallando, tras un examen atento de las preparaciones, la existencia de tres carcinomas que habían pasado desapercibidos en la primera lectura y 11 hiperplasias adenomatosas atípicas. SPEERT considera como lesión premaligna las protusiones o acúmulos epiteliales dentro de la luz glandular (proliferación papilar intraglandular).

En 1. 948, NOVAK y RUTLEDGE (220), volvieron a hacer hincapié en el hecho de que la hiperplasia que aparece durante los años de la reproducción no tiene tendencia alguna a la degeneración maligna, sino aquélla otra que aparece en la edad post-menopáusica. Estos investigadores, en estudios realizados sobre las variedades proliferativas atípicas de la hiperplasia, describen este cuadro como un estado predecesor del adenocarcinoma de endometrio.

HERTIG y SOMMERS (131) en 1. 949 informaron sobre el estudio de un grupo de 32 pacientes, con biopsias previas disponibles, en un intervalo que osciló desde 1 hasta 23 años del diagnóstico de carcinoma, encontrando lo siguiente: 7 con tejido normal (tres en fase proliferativa y 4 en secretoria), 1 con hiperplasia adenomatosa leve, y el resto con hiperplasia bien definida. Es interesante hacer constar que en 20, de estos 32 casos, habían sido radiadas previamente con una dosis de 1. 270 mg/h. de radium intrauterino, siete años antes del diagnóstico final del carcinoma. Estos acontecimientos, supusieron, que establecieron una secuencia de estados proliferativos anómalos previos, antes de llegar a alcanzar el grado de carcinoma, pasando por las fases de pólipos, hiperplasia glandular quística, hiperplasia atípica e imágenes de tal caracterización que ellos calificaron como "carcinoma in situ". Dedujeron que la hiperactividad de la hipófisis actuando prolongadamente sobre el útero y el ovario, seguida de una acción estrogénica aumentada podía terminar, a menu-

do , en adenocarcinoma de endometrio.

Otra fuente de información que reveló alto porcentaje de coexistencia entre ambos procesos, fué dada a conocer por DOCKERTY y colb. (69) en 1.951 que encontraron en 36 casos de carcinoma, asiento de hiperplasia en 14 de ellos. LINDBURG (178) también resaltó la evidencia de esta vinculación en el 50% de los casos, de un material compuesto por 363 carcinomas endometriales. Sin embargo, TE LINDE y colb. (290) en 1.953 en una casuística más reducida compuesta de 8 casos de adenocarcinoma con biópsias previas a lo largo de 34 años antes de ser intervenidas, solo encuentra 3 con hiperplasia y 5 con resultados normales, lo que le induce a no hacer ningún comentario sobre la importancia de la hiperplasia como lesión previa del adenocarcinoma de útero.

Un año después de la publicación de TE LINDE y colb., WAY (312) aseguraba haber encontrado, con frecuencia, carcinomas en zonas de endometrio portadores de hiperplasias benignas. Manifestaban, tal y como lo hicieron HERTIG y SOMMERS, que la hiperactividad de la hipófisis durante un período muy largo de tiempo, podía ser un factor importante en el desarrollo del Ca endometrial y que había que considerar, también, una predisposición hereditaria a esta hiperactividad hipofisaria.

Más publicaciones en torno a la coexistencia de sendas alteraciones endometriales las dan los siguientes autores:

- WASCHKI (311): de 138 Ca endometriales, encontró 8 hiperplasias (5,8%).
- BAMFORTH (15): de 22 Ca endometriales, encontró 17 hiperplasias.
- Mc BRIDE (196): de 56 Ca endometriales, encontró hiperplasias sólo en el 8,8% de los casos.

Otros autores, como LOWE (183) en 1.957 y GUSBERG (112) en 1.958 estudian los antecedentes histopatológicos endometriales antes de la aparición del cáncer, manifestando, el primero, que sus 139 casos de hiperplasia endometrial, seguidas en observación a lo largo de cierto tiempo, no encontró desarrollo maligno en ningún caso. El segundo, de un material -

de 64 hiperplasias atípicas, seguidas durante cinco años, solo 3 (4,6%) desarrollaron adenocarcinoma.

BEHRENS (20) en 1.958 publica una estadística muy prolífica, recogida a lo largo de 20 años y compuesta por 6.048 casos de hiperplasia y 1.066 carcinomas de endometrio. De cuantos casos componen el grupo de hiperplasias endometriales, 135 (2,2%) eran atípicas, irregulares e inquietas. De la continua vigilancia, durante algunos años, de estas pacientes, tan solo 8 padecieron posteriormente un cáncer de endometrio, lo que supone un 0,13% del material total, y un 5,9% de las hiperplasias irregulares. Ante los resultados, de esta casuística, parece lógico deducir que tales hiperplasias no deben ser consideradas como un proceso precarcinomatoso. En el grupo de carcinomas, la asociación de hiperplasias era de un 2,72%.

En Italia, STRADELLA y GUARINO (283) en 1.964, y VATTERONI (303) en 1.965 estudian la hiperplasia glandular atípica del endometrio desde el punto de vista histomorfológico, y discuten los patrones de lesiones precancerosas.

GOETSCHER (99) en 1.965 investiga sobre un material de 381 pacientes con adenocarcinoma de endometrio y extrae los siguientes resultados: 18 casos tenían antecedentes anamnésicos de hiperplasia glandular quística; en 39 pacientes se demostró la presencia simultánea de hiperplasia glandular quística y adenocarcinoma, y en el resto, 324, no había historia previa, ni asiento simultáneo de hiperplasia glandular quística y cáncer.

USANDIZAGA POMBO (299) en su tesis doctoral, que versó sobre la hiperplasia de endometrio, encontró 27.878 hiperplasias recogidas de la literatura, de las cuales abocaron, al paso del tiempo, en carcinoma 381, es decir 1,3%. En su material de hiperplasias, no ha podido observar la aparición de carcinoma de endometrio; sin embargo, con dos antecedentes de hiperplasia, cuenta, en una casuística de 84 carcinomas.

YAHIA y colb. (318) en una revisión de su material tienden a apoyar la hipótesis de HER-
TIG y SOMMERS, dado que, en 13 de 130 casos (10%) con adenocarcinoma endometrial, se

halló la coexistencia de una hiperplasia quística y adenomatosa. Además, tuvieron ocho pacientes en las que la progresión de hiperplasia a carcinoma pudo demostrarse por los antecedentes de legrado anterior. TYLOR (296) en 1.970 también ha observado esta evolución a lo largo de 10 a 15 años en un 14% de su material. NOGALES, en nuestra clínica, ha revisado este problema y llegó a una opinión similar a los anteriores, puesto que ha vivido la evolución de 12 casos de hiperplasia atípica, alcanzando 4 de ellos el estado maligno.

Por último, BOTELLA comparte un criterio semejante, considerando que, al parecer, el carcinoma endometrial tenga como base histogenética una hiperplasia de larga duración, pasando por las fases previas de hiperplasia típica, seguida de la aparición de una displasia glandular y alcanzar la hiperplasia atípica y carcinoma.

A título de conclusión, la finalidad de esta revisión ha sido poner al día la discusión del problema que se enfrenta entre la relación de la hiperplasia y el Ca de endometrio. Como dice BETTINGER (23) las posibilidades de encontrar una respuesta definitiva al problema de como la hiperplasia y el cáncer de endometrio se conectan, por desgracia, están volviéndose cada vez más y más remotas.

ESTROGENOS Y MAMA

La inquietud investigadora ha sido cada vez más intensa y reiterada en la problemática de la etiología y patogenia del cáncer de mama, reflejado en los ámbitos experimentales y clínicos, llevándonos a insistir en el importante factor que juegan las secreciones hormonales de ovarios y otras glándulas endocrinas en la aparición y desarrollo de este tumor maligno. Es evidente que factores hormonales han sido considerados como los más decisivos y determinantes, hasta el extremo de que se ha llegado a hablar de causalidad y de origen hormonal, y no, de dependencia, como sería aconsejable en este tipo de neoplasia. Por supuesto, de las secreciones ováricas, son los estrógenos los que acaparan casi toda la responsabilidad en la relación hormona-cáncer. Esta interrelación, a diferencia de lo que ocurre, con el endometrio, es más acusada en los procesos mamarios, a juzgar por los datos - tanto clínicos como experimentales reflejados en la abundante literatura, señalando la relación del proceso con un exceso de estrógenos que actúan sobre el estroma y sobre los elemen-

tos epiteliales de ductos y acinis.

En el criterio de ciertos autores, la mastopatía no representaría más que la acentuación de un fenómeno fisiológico, ante una actuación estrogénica orientada a preparar la glándula para la lactación. De esta manera, y bajo el influjo de la hormona esteroidea, las estructuras epiteliales y glandulares irían creciendo, hasta el extremo de hiperplasiarse y originar formaciones adenomatosas y quísticas, de no alcanzarse la meta prevista para la secreción láctea.

Un paso más adelante, y la agresión estrogénica, puede terminar en la aparición de fenómenos de metaplasia y neoplasia, siempre que exista un terreno propicio y favorable.

Pese a las diversas tentativas que pretenden esclarecer la etiopatogénia de los procesos malignos de la mama, hoy por hoy, estamos más cerca de él, que de cualquier otro tipo de cáncer. Sin embargo, los cuadros de mastopatía quística, considerados por muchos investigadores como estadio precanceroso, sugieren la vinculación, en cierto modo, con los estrógenos, en virtud a la circunstancia de aparecer en el período de actividad sexual, cuando la función ovárica está en pleno apogeo, en contraste con la infrecuencia de su aparición en la época menopáusica.

A medida que se fueron adquiriendo nuevos conocimientos sobre los efectos de los esteroides ováricos sobre la mama de roedores, se evidenció que los estrógenos no solo estimulan el aparato mamario a proliferar, sino que también causa la dilatación de los ductus y la formación de quistes. Existe unanimidad al juzgar que la mastopatía quística aparecida en ratones es similar, en líneas generales, a la aparecida en la especie humana, de ahí que se deduzca que las semejanzas entre las características del cáncer en animales y en seres humanos, son más grandes que sus diferencias. Entonces se piensa en la probabilidad que no sean muy diferentes los factores causales de tumores de mama en animales y los que determinan el proceso en los seres humanos.

Ante el testimonio de estas consideraciones vamos a hacer uso de algunos referidos datos

referidos en la copiosa literatura existente. Estudiaremos por separado la experimentación animal y la investigación en el género humano.

EXPERIMENTACION ANIMAL

La experimentación sobre animales ha tenido como propósito establecer una cierta similitud entre la enfermedad en el animal de laboratorio y en el hombre, en la creencia de que - estudiando los factores y mecanismos que rigen a aquellos se encontrarían, eventualmente, las causas de su producción en el ser humano.

Los experimentos de JENSEN (147) en 1.903 en Copenhague, iniciaron la época moderna en la investigación del cáncer experimental y particularmente los relacionados con el cáncer de mama. Este autor fué el primero que logró transplantar carcinomas mamarios presentados espontáneamente en ratonas, a través de 19 generaciones y a lo largo de un período de dos - años y medio. Algunos años más tarde, LATHROP y LOEB (174) aportaron el primer dato experimental en favor de la etiología hormonal del cáncer de mama en el ratón. En una estirpe de ratones con gran incidencia de carcinoma espontáneo de la mama, efectuaron ovariectomía, observando que la frecuencia en la aparición de neoplasia, se reducía en un 9%, si la castración era practicada antes del sexto mes de vida, mientras que no se verificaba ningún efecto, si ésta, se postergaba más tarde. Estos hechos propusieron a LOEB (181) en publicaciones ulteriores (1.919), reafirmar el importante papel desempeñado por la actividad ovárica, aceptando la coexistencia, al menos, de dos factores en el desarrollo de este tipo de malignopatía, - uno el hereditario y otro hormonal.

VINTEMBERGER (307) en 1.925 experimentó los resultados del líquido folicular de la vaca inyectados a la coneja por vía transperitoneal, observando el estímulo de crecimiento de la - glándula mamaria, en una secuencia de variabilidad según el grado de evolución genital. Resultados obtenidos probaron la existencia de una hormona, de origen folicular, con acción electiva sobre la glándula mamaria.

En 1.927, MURRAY (211) demostró que el cáncer de mama podía ser inducido en el ratón macho mediante injertos de ovario; y a la recíproca, CORI (50) en este mismo año, practicó estudios similares a los de LATHROP y LOEB, investigando la influencia de la ovariectomía sobre la aparición espontánea de carcinomas mamarios en ratones. Al igual que sus colegas anteriores, observó que los procesos malignos mamarios, disminuían en gran escala si los animales eran castrados entre las dos y tres semanas de edad, mientras que ocurría lo contrario en caso de descontrol de los ratones de la misma raza, aumentando la incidencia de tumores a un 78,5%. Llegaron a la misma conclusión, indicando que el carcinoma espontáneo de mama en estos roedores, era debido a una disposición hereditaria de los órganos, la cual permanecería latente en ausencia de la función de los ovarios, hasta el momento en que cierta cantidad de hormona actuase sobre el tejido mamario, hechos que han permitido darle a la gónada cierta especificidad sobre el desarrollo del carcinoma mamario.

A principio de los años 30, investigadores franceses son los que asumen el calificativo de verdaderos pioneros en la experimentación animal. GOORMAGHTIGH y AMERLINCK (104) - consiguieron reproducir la enfermedad quística mediante inyecciones repetidas de líquido folicular en ratonas ovariectomizadas.

Pero el verdadero precursor de estos estudios fué LACASSAGNE, a quien se debe el mérito de haber demostrado la influencia decisiva de la estrona en el carcinoma experimental de mama en el ratón. Por haber observado que el ratón macho no presentaba espontáneamente cáncer de mama, LACASSAGNE (171) tuvo la idea de provocar en machos castrados el desarrollo de las mamas, en busca de una posible cancerización del órgano, y al efecto, les injertó ovarios y los sometió a inyecciones de foliculina, obteniendo, tan solo, la hipertrofia de la mama. Sin embargo, en tres machos testigos no castrados logró producir tres cánceres. De estos hallazgos, le surgió la duda, de si fué la foliculina la causa del desarrollo de la mama, y esta permitió la aparición espontánea del carcinoma en individuos predispuestos, o por

el contrario, si fué la estrona la causa excitante de la cancerización.

En 1.933 (164), observando la distinta proporción de cánceres espontáneos en las hembras de cuatro cepas distintas (R3, R2, R XVII y R4), le obligan a admitir la intervención de una influencia familiar, hereditaria, en la aparición de tumores mamarios en ratonas foliculinizadas.

Un año más tarde, LACASSAGNE (165), prosigue sus investigaciones y se da cuenta que animales supervivientes de dos familias consideradas como refractarias al cáncer, desarrollan también epitelomas. En su material, observa que la cepa R3, que normalmente de un 72% de cánceres en la hembra, proporciona, a lo largo del 4º y 6º mes, más del 80% de adenocarcinomas mamarios; igualmente ocurre con las demás estirpes de ratones, por lo que deduce, amparándose en estos hechos, que es poco admisible la hipótesis de un "factor cáncer", por el que se explicarían las grandes diferencias de tasas de cancerización manifestada en los ratones de estas cepas. Sin embargo, lo que sí parece hereditario es una propiedad de reacción más o menos marcada del epitelio mamario al estímulo proliferativo ejercido por la foliculina que, para llegar al mismo resultado, debe ejercerse mucho más tiempo en ciertas familias que en otras.

Los hechos experimentales suministrados por el empleo de la foliculina aclaran, pues, la patología del adenocarcinoma mamario espontáneo de la ratona. Ante el grado de reacción del órgano a la hormona, la mama es sometida a una irritación variable, que cuando se hace marcada, se establece un desarrollo permanente de los canales y alveolos, en los cuales se acumula un producto de secreción, cuyas concreciones, facilitará que el epitelio de una de estas formaciones, un día, prolifere y dé nacimiento a un cáncer.

Este producto de secreción localizado en los conductos excretores, cuyo acúmulo producía dilatación de los mismos, aclaró el autor (166), que se debía a una sustancia análoga al calostro, la cual se condensaría en forma de concreciones. La insistente irritación termina, poco más o menos, infaliblemente en la cancerización del epitelio de los ductus. Para ex-

plicar este hecho presenta dos hipótesis.

a) Bien la foliculina juega solamente el papel de excitante morfogénico en la identificación de la hipertrofia glandular, mientras la cancerización resulta de la acción irritativa de las secreciones retenidas en los conductos.

b) O bien, este papel irritativo debe ser atribuido a la foliculina "per se".

Para aclarar este problema, tuvieron que averiguar si la foliculina estaba presente en las glándulas mamarias de los ratones tratados por inyección de esta hormona, concluyendo que el calostro contiene normalmente una cantidad elevada de foliculina.

LACASSAGNE (168) en 1.936 realiza un estudio comparativo de tres derivados estrogénicos (los benzoatos de estrona, equilina y equilinina), observando que los tres preparados estrogénicos disponen de una cierta acción cancerígena sobre la mama, aunque en grado variable; en primer lugar sería la equilina, seguida de la estrona y la equilinina.

En 1.938 este investigador (169), recoge en forma estadística los resultados publicados en trabajos anteriores, y afirma por primera vez y de manera explícita, que el cáncer de mama provocado por las inyecciones de hormonas sexuales, solo apareció en los animales pertenecientes a estirpes sujetas al cáncer espontáneo, de manera que el factor hereditario domina sobre el hormonal.

Este mismo año (170), realiza otro ensayo con inyecciones de dietilboestrol provocando modificaciones orgánicas similares a los producidos por la estrona en el ratón. En las hembras de una especie susceptible al adenocarcinoma mamario, afirma, que el cáncer puede desarrollarse muy precozmente bajo la influencia de sustancias estrógenas sintéticas.

Paralelamente a los estudios de LACASSAGNE, COTTE y PALLOT (52) trabajan en una serie de conejas, adultas vírgenes de la misma camada, que tras castrarlas, tres meses después empezaron la administración por vía subcutánea de dosis de 0,1 gr. a 3,2 gr. de foliculina cada dos o tres días, durante un período de una a seis semanas. Ante la evidencia de la atrofia mamaria por la castración, observaron que por efecto de la foliculina, el órgano adqui-

ría un tamaño normal, lo que les indujo a pensar que la foliculina, por si sola, era capaz de asegurar el crecimiento de la glándula mamaria, actuando principalmente sobre los canales galactóforos.

Basado en los trabajos de LACASSAGNE, el Premio Nobel de Química, BUTENAND en 1.940, en colaboración con MÜLLER y KRÖNIG, repitió estas mismas investigaciones en 3.000 ratones, llegando a la conclusión de que la estrona no posee, en realidad, una verdadera acción cancerígena, pese a las apariencias y semejanza química con los hidrocarburos policíclicos carcinógenos, sino que se limitaría a excitar la proliferación de las estructuras glandulares mamarias, y a hacer, quizás, más precoz y manifiesto la aparición del tumor que, en los individuos de aquellas cepas, había de presentarse de todas las maneras, ya que, el porcentaje final de neoplasias en la estirpe genéticamente pura, fué igual, a lo largo, en el lote inyectado con estrógenos que en el testigo.

Las distintas diferencias en cepas de roedores con tendencia a desarrollar anomalías en las mamas por acción estrogénica, fué también demostrado por HAAGENSEN y RANDALL (117), en un estudio en el que seleccionaron tres estirpes de ratas: La Paris R₃, la Marsh y la C₅₇. Las mamas de la primera cepa demostró alto grado de proliferación epitelial, acompañadas de considerables cambios quísticos; las del grupo Marsh y C₅₇ acusaron poco crecimiento epitelial y pronunciadas modificaciones quísticas, con la diferencia de que, las ratas C₅₇, en particular, las mamas fueron transformadas en masas de quistes, por la prolongada y continua administración de estrógenos en grandes dosis. Sin embargo, estos mismos autores, comprobaron que el tratamiento hiperestrogénico en ratas no modificaba la tendencia carcinomatosa propia de su cepa, pero producía la enfermedad a una edad más temprana en aquellas especies con elevada tendencia al cáncer mamario. Así la cría R₃, cuya edad promedio para adquirir la enfermedad es de unos doce meses, bajo la acción estrogénica se acorta a unos ocho meses.

En 1.947, GESCHICKTER (96), intentando comprobar la relación entre el estímulo estrogénico y la enfermedad quística de la mama, utilizó ratones hembras sometidas a dosis diarias - de 2, 5 a 5 gammas de estrona, durante largos períodos, observando que la glándula mamaria no aumentó de tamaño pero mostraba anomalías del árbol canalicular. De esta manera, destacó, que cambios patológicos similares a la mastodinia, se producían entre uno y medio y tres meses, mientras que alteraciones análogas a la adenosis se ponían de manifiesto a partir de los 10 meses a 1 año. Este mismo investigador, en ratas jóvenes castradas, producía la enfermedad quística, suministrando dosis extremadamente altas de estrógenos, del orden de 100 a 200 gammas de estrona diarias.

Nuestro compatriota, CANO MONASTERIO (43) en 1.950, en una tentativa de comprobar los trabajos de LACASSAGNE, realizó un trabajo en el Instituto Cajal para provocar tumores en el ratón blanco por medio de los estrógenos. Utilizó una serie de 30 ratones tratados durante cada mes con un pellets de un mg. de dipropionato de dioxiestilbeno, por vía subcutánea. En un espacio de 9 meses pudo observar mastopatías quísticas en diversos grados de evolución, y cuatro carcinomas incipientes con características epiteliales.

COUJARD (53) ha obtenido experimentalmente hiperplasias e hipertrofias mamarias, asimétricas, por lesión del diencéfalo en la coneja, lo cual interpretó como debido a un aumento de sensibilidad de la mama a los estrógenos por influencia nerviosa.

En Londres, NOBLE y CUTTS han logrado adenocarcinomas de mama, implantando subcutáneamente comprimidos de estrona. Observaron que al retirar la tableta implantada, el tumor retrocedía, y, al reimplantarla, volvía a crecer, llegando un momento que al final se tornaba autónomo.

En diferente línea de investigación, FURTH y CLIFTON (92) obtuvieron de modo casual, tumores mamarios e hipofisarios simultáneos en ratas que habían sido sometidas a una intensa irradiación con el objetivo de provocar leucemias. Vieron que la ovariectomía impedía la

aparición de dichos tumores, y dedujeron que los estrógenos eran indispensables para que, en unión de las irradiaciones, se produjera un tipo especial de tumor hipofisario rico en células eosinófilas a las que denominaron "mamotropas", dotadas de la propiedad de segregar somatotropina y prolactina, capaces, a su vez, de dar origen a la aparición de neoplasias mamarias malignas (carcinomas y sarcomas), tanto en la rata como en el ratón. Así pues, para FURTH, las células mamotrópicas de la adenohipófisis constituirían la clave del problema hormonal del cáncer mamario. Los estrógenos se limitarían, según este autor, a activar el sector mamotrópico de la pituitaria.

En Amsterdam, MÜHLBOCK y BOOT (209), han demostrado que la inducción de tumores depende de la dosis de estrógenos que se inyecte, y que si le suministro de la hormona es continuo se produce un mayor número de tumores que cuando es discontinuo. Se basan, en que cuando se aplica una dosis que podría corresponder al nivel fisiológico, los animales responden con una incidencia reducida de tumores mamarios, desarrollándose únicamente a edad avanzada, mientras que una dosis 16 veces mayor, permite desarrollar el tumor en casi todos los animales y en edad temprana.

El segundo postulado, lo experimentan con una serie de ratones gonadectomizados y tratados de distintos modo:

- 1) En primer grupo son sometidos a inyección de estrógenos en ritmo continuo.
- 2) Otro grupo, tratados intermitentemente, con intervalos de cada cinco días, con doble cantidad de estrógenos que el primero.
- 3) Un último lote en el que se administra la misma dosis, en períodos de cada dos meses, con pausas de descanso de sesenta días.

Las tres series de animales recibieron al final la misma dosis total de estrógenos, y sin embargo la frecuencia en la aparición de patología mamaria discrepó de unas a otras. El hallazgo de neoplasias en los ratones que recibieron estrógenos continuos, fué del 96%. Le

siguió en frecuencia, los del tercer grupo, es decir, los que alternaban tratamientos cada dos meses, con un 58%, lo que atribuyeron a que durante este tiempo (dos meses) hay algunos cambios hacia la malignización de las células, las cuales llegarían al estadio de carcinoma, en alto porcentaje, con prolongación del tratamiento estrogénico. La sección de ratones sometidos a estrogenoterapia cada cinco días, dió un índice de incidencia menor que el resto de los grupos (16%).

Estos experimentos han venido a demostrar que el tratamiento continuo con hormonas es más efectivo en la inducción del cáncer que el tratamiento discontinuo.

Estos mismos autores, junto con DODDS, insisten en la existencia de una determinada constelación hormonal para que prospere, tanto el cáncer mamario espontáneo, como el transplantado o inducido. Las hormonas gonadotrópicas, suprarrenales e hipofisarias juegan un evidente papel en el cáncer mamario, bien sea de modo directo, bien por vía indirecta, influyendo sobre el medio. Todas las hormonas carcinógenas son, de una u otra manera, activadores del crecimiento, y la glándula mamaria sería el principal "target organ" de todas estas hormonas.

COWIE y FOLLEY (54) a propósito de la acción de las hormonas ováricas sobre la mama de animales con hipófisis intactas, establecen tres categorías de animales con respecto a los efectos producidos por las citadas hormonas.

En una primera categoría incluyen aquellas especies animales en las cuales los estrógenos en dosis que se consideran fisiológicas producen principalmente el crecimiento de los conductos; los alveolos pueden aparecer pero solamente si se administran altas dosis durante un período prolongado. Son ejemplo de estas especies: ratón, rata, coneja y gato.

En la segunda categoría están incluidas aquellas especies en las cuales los estrógenos administrados, en dosis fisiológicas, producen el crecimiento de los conductos y del sistema lóbulo-alveolar; son ejemplo el cobaya, las terneras y las cabras. El motivo por el que se incluye a los monos en esta categoría, ha sido sugerida de manera especial por SPEERT (277),

que ha tenido acceso a un material mucho más extenso que otros autores. El conjunto de las evidencias y sugerencias hasta ahora disponibles justifica la inclusión de las monas en este grupo, ya que los estrógenos actuando ellos solos, pueden producir un desarrollo del sistema ductal y del sistema lóbulo-alveolar en la mama de la mona.

En una última categoría están aquellas especies, en las cuales los estrógenos, en dosis fisiológicas, no causan, o lo hacen en discreta cantidad, un crecimiento mamario (ejemplo, la zorra).

En el estudio de sustancias químicas exógenas como inductoras de cáncer de mama, podemos citar, entre otros a BONSER y colb. (28) (1. 961), que ha visto, que ha visto, que hidrocarburos policíclicos (como 20-metil-colantreno) y aminas aromáticas (como 2-acetamidafluoreno) inducen el cáncer mamario en ratones y ratas. Cuatro dosis del primero producen el 43% de carcinomas mamarios en una estirpe de ratones muy susceptibles. El agente químico es efectivo suministrado por vía oral, intranasal, por implantación local en la mama, o por inyección subcutánea. No se sabe si los agentes químicos directamente sobre el tejido mamario pueden inducir cáncer, o si deben ser metabolizados por un agente activo. A la recíproca, tampoco existe evidencia experimental, en la posibilidad de que las hormonas esteroideas, de gran similitud estructural, con carcinógenos químicos, sean convertidos en el organismo en verdaderos elementos carcinogénicos.

Otras investigaciones como las de BIANCIFIORI y colb., han demostrado que los estrógenos por si solos incrementaban la incidencia del tumor de mama, siempre que el 20-metil-colantreno y el 1,2,5,6-dibenzantraceno fueran los carcinógenos, aunque la presencia de ovarios intactos, como productores de progesterona, aumentaría el porcentaje.

HALL y MOORE (119) del Rockefeller University, han estudiado los efectos de la administración de estrógenos en ratones machos híbridos, genéticamente idénticos, que habían castrado. Los ratones eran las crías de dos cepas de alta incidencia mamaria. Un grupo de

ratones había sido liberado de los virus del carcinoma mamario mediante una alimentación seleccionada y por nodriza. El otro grupo tenía virus. Cuando a los ratones portadores del virus se le administró dietil-estil-boestrol, tres veces por semana, desarrollaron el cáncer mamario, mientras que el mismo tratamiento no produjo la enfermedad en ratones no portadores del virus. Estos experimentos dejan bien claro, que el virus del cáncer mamario - tiene un papel dominante en el desarrollo de neoplasias mamarias en ratonas, y que los estrógenos son un factor secundario en la producción de la enfermedad.

G. BONSER (27) también comprobó que los ratones machos portadores del factor lácteo presentaban gran facilidad al cáncer mamario cuando eran tratados después con estrógenos.

Recientemente WELSH y colb. (313) actuando sobre la eminencia media del hipotálamo de ratas, responsabilizan a la prolactina como factor importante en la tumorigénesis mamaria. Para ello han utilizado 44 ratas libres de tumor mamario, multíparas y de 10 meses de edad.

A un grupo de ellas produjeron lesiones electrolíticas bilaterales situadas en el área de la eminencia media del hipotálamo y otro grupo quedó como control. Después de 25 semanas fueron sacrificados y se estudió el número de tumores mamarios y análisis de prolactina por radio-inmunoensayo. Observaron que la incidencia de tumores mamarios y los niveles de - prolactina sanguínea estaban significativamente aumentados; había 12, de 23 experimentados, es decir, un 52%, con unos niveles de prolactina 3 ó 4 veces mayores que en los casos control. Estos resultados demostraron que la disrupción del camino final del hipotálamo a la hipófisis anterior puede aumentar significativamente la génesis de tumores mamarios espontáneos en la rata hembra. Los niveles sanguíneos aumentados de prolactina proveen más evidencia de que ésta sea el principal factor hormonal en la tumorigénesis mamaria de la rata.

En síntesis podemos decir, que tanto una disposición genética, como factores citoplás-

plásmicos, químicos y hormonales, han sido puestos en juego para explicar la etiología del cáncer mamario en los animales. Adoptando una postura ecléctica sobre la etiopatogénia de estos procesos, hemos hecho un intento de reflejar hasta qué punto pueden ser valorados los factores y mecanismos para llegar a un resultado concreto. Parece ser, que por el momento, no se le puede asignar la inducción de malignidad a una causa definida, sino a la suma de varias de ellas.

INVESTIGACIONES EN LA ESPECIE HUMANA

La conexión entre los esteroides sexuales y la patología mamaria ha acaparado, desde antiguo, la atención de los especialistas. Las primeras descripciones clínicas y patológicas de este órgano datan del siglo pasado, tanto en Francia, por RECLUS y BRISSAUD, como en Alemania, por SCHIMMELBUSCH, cuyas descripciones fueron tan detalladas que hoy en día se les conoce por su nombre.

Los datos epidemiológicos, recogidos a lo largo de los años, han venido a llamar la atención sobre el hecho de que, en la patología de la mastopatía quística como del carcinoma mamario humano, intervendrían una serie de factores hormonales. En relación con ello se ha pensado sobre la posible importancia de los estrógenos en el marco del origen y desarrollo de estos procesos, de ahí que las distintas experiencias realizadas han deducido la influencia de la función ovárica sobre la frecuencia de la enfermedad mamaria.

Ya SCHINZINGER (252) (1.889) en Alemania, aconsejaba la castración en pacientes no menopáusicas afectas de cáncer mamario. Por la misma época, BEATSON (19) comprobó también los efectos de la ovariectomía sobre el cáncer de mama en mujeres que aún conservaban sus menstruaciones, atribuyendo a las glándulas sexuales, una influencia excitante en la actividad de los epitelios, particularmente, de las glándulas mamarias.

Estas experiencias han constituido el punto de partida de todos los estudios que se han llevado a cabo, a partir de entonces, para ver la influencia del crecimiento de los tumores mamarios con las hormonas.

En 1.937, HERREL (130), en una revisión de los datos de la Clínica Mayo, encontró que el 1,5% de mujeres con carcinoma mamario había sufrido anexectomía

bilateral en una edad temprana, mientras en una serie control, el 15,4% de pacientes sin cáncer, habían sido ovariectomizadas.

Existe, pues, la sugestiva evidencia de que el carcinoma mamario es menos frecuente en mujeres que se les practicó una ooforectomía bilateral. Prueba de esta conexión ovárica con la mama, es la postura terapéutica que se ha adoptado en eliminar las gónadas ante un proceso maligno mamario.

WOLF (317) asociaba la mastopatía escleroquistica con una irregularidad en la secreción de estrona, en virtud a la existencia de quistes de ovarios. MARAÑON (190) en 1.940, opinaba del mismo modo, considerando que en todos los casos existiría un estado más o menos claro de hiperfoliculinismo, bien en un sentido absoluto de real secreción excesiva de foliculina, sin interrupción ni regresiones cíclicas, o bien, en un sentido relativo (lo más probable), es decir, de insuficiencia luteínica que impide la involución del folículo y determina la persistencia de la influencia estrogénica. GESCHICKTER (96) estima, análogamente, que la causa de la hiperplasia mamaria sería atribuida a una disminución del nivel progesterónico, con valores de estrógenos normales, lo que conllevaría a un hiperestronismo relativo. En otros trabajos de este autor, se refleja la insistencia que la génesis de las displasias mamarias, es el resultado de una alta estimulación estrogénica no contrarrestada, parcial o totalmente, por la función del cuerpo amarillo.

Entrados en la década del 50, PEARSON y colb. (231), describieron en pacientes con cáncer mamario metastásico en los huesos, todavía en período menstrual, modificaciones de la calciuria, obteniéndose durante el pico ovulatorio un máximo en la eliminación del calcio por orina. Al efectuarse la castración, la calciuria descendía a cifras normales, y si se administraba estrógenos la excreción de calcio volvía a aumentar, coincidiendo con un empeoramiento clínico de la paciente. En contraprueba, se

observó que la inyección de progesterona no producía ninguna de las modificaciones descritas. Estos experimentos, como tanto otros, indican que los estrógenos son una hormona desfavorable para la evolución del carcinoma de mama metastásico.

La relación de dependencia entre los trastornos de la función ovárica y la mama, volvió a demostrarse por SOMMERS y TELOH (273), al encontrar en un grupo de mujeres muertas por carcinoma de mama, que el 83% de las mismas mostraban hiperplasia del estroma ovárico, mientras que en un grupo control esta incidencia disminuía a un 37%. El mismo SOMMERS junto a Mc MANUS (199), estudiando los ovarios extirpados, como medida terapéutica, en pacientes con cáncer de mama, revelaron histológicamente una incidencia del 72 % de hiperplasia ovárica. Esta misma investigación demostró que, en aquellas mujeres con estroma hiperplásico, la supervivencia era cuatro veces mayor después de la castración.

JESSIMAN y MOORE (150), años más tarde (1.956) estudian la excreción urinaria de estrógenos en pacientes cuyos ovarios fueron resecados por un carcinoma de mama y, observaron que aquellas mujeres cuyos ovarios mostraban hiperplasia del estroma cortical, escretaban habitualmente niveles altos de estrógenos.

La valoración de todos estos datos vienen a indicar una relación importante entre la anomalía ovárica y el comportamiento clínico del tumormamario.

JULL (155) ha sostenido la hipótesis de que un cierto número de productos cancerígenos (metil-colantreno, benzopireno, dibenzantraceno, etc.) capaces de inducir la aparición de tumores mamarios, poseen propiedades hormonales comparables a los que despliegan los estrógenos y la progesterona, por cuyo motivo les otorga el calificativo de "hormono-miméticos". Como se trata de unas pseudohormonas de acción anormal, al competir con las increciones fisiológicas correspondientes y desplazarlas, consiguen que el desarrollo de la mama se haga en forma igualmente patológica, llegándose a

la formación de genuinos tumores malignos, tras pasar por las etapas de hiperplasia y de displasia. Según JULL, los factores hormonales implicados en el desarrollo normal de la mama actuarían como elementos iniciadores "promoting agents" en el desarrollo del cáncer de la misma.

En 1.961, en el Symposium sobre el Cáncer de Mama, GUIJOSA PERNUS (108) comunica que en la especie humana es bien sabido que los estrógenos y la progesterona se comportan, en cierto modo, como antagonistas, dependiendo su acción carcinógena, más de la relación existente entre ambas que de los valores absolutos de las mismas. En el cáncer mamario humano que pudiera llamarse de "tipo estrogénico" el cociente estrógeno-progesterona se desvía a favor de los primeros.

Recientemente FEINLEIB (84) en 1.968, ha publicado un trabajo de cierta analogía a los que ya presentaron BEATSON y HERREL. El estudio se ha practicado en el Peter Bent Brigham Hospital, con un material de 6.908 mujeres, buscando la incidencia de cáncer mamario subsiguiente a ovariectomía o esterilización por irradiación. Entre 1278 pacientes que habían sido castradas antes de los 40 años, tan solo 6 desarrollaron carcinoma mamario, dato que se considera de alto valor significativo.

En el varón, HAAGENSEN (116), cita las publicaciones de BAIERL (14) y de O'GRADY y Mc DIVITT (225). El primero publicó un caso de un varón que tratado con estilboestrol por úlcera gástrica, desarrolló un cáncer mamario que requirió una mastectomía radical. Los segundos, hace pocos años, han vuelto a informar sobre otro caso de un paciente de 77 años con carcinoma de próstata, que había ingerido dietil-etil-boestrol durante seis años a dosis de 10-20 mg. diarios. Pronto se produjo una marcada ginecomastía bilateral, que terminó en una erosión en pezón derecho a los cuatro años de terapéutica estrogénica. Dos años después se biopsió y se halló un cáncer de Paget típico en la epidermis del pezón, motivo que indujo a practicar mastectomía radical, encontrán-

dose entonces, un cáncer intraductal extenso típico del carcinoma de Paget de la mama femenina.

A juicio de HAAGENSEN, y amparándose en la rareza de este tipo de cáncer en la mama del varón, puede difícilmente sostenerse una duda razonable de que en este paciente fué causado por el tratamiento estrogénico.

Estos hechos permiten preguntar de si la administración de estrógenos pueden permitir en la especie humana neoformaciones malignas de la mama. Al igual que ocurre con el cáncer de endometrio, la contestación es difícil y compleja, dado que se conocen algunos casos aislados en donde han concurrido ambos acontecimientos. HAAGENSEN y AU-CHINCLOSS (8) describieron un caso muy llamativo, en el que la larga y continua administración de estrógenos precedió al cáncer de mama y cuyo estudio anatomopatológico - mostró, además del carcinoma, gran variedad de tipos de proliferación epitelial en ambas glándulas. Consideran que la proliferación epitelial es con seguridad el resultado de un intenso estímulo estrogénico, pero no sostienen que también el carcinoma fuese provocado por los estrógenos.

Pese a todo, hoy en día, es pertinente tener presente esta posibilidad, ya que son millones las mujeres que administran estrógenos, bien solos, o bien en forma combinada, como los contraceptivos. Así HERTZ (132) ha avisado, recientemente, contra el potencial carcinogénico de los esteroides contraceptivos, tan ampliamente utilizados en el momento actual. Subraya que la combinación estrógeno-progesterona utilizados en estos preparados da una respuesta estrogénica clínicamente muy característica. Con uno de los preparados, ha producido cambios neoplásicos en la mama de perros. LEMON (175) en pacientes estudiadas en el Cáucaso que recibieron anovulatorios, llega a la conclusión de que estas drogas, a base de etinil-estradiol, producen un desequilibrio metabólico estradiol-estriol, que favorecería el desarrollo del cáncer, deprimiendo la excreción de estriol.

MARMORSTON y colb. (194) encuentran en mujeres premenopáusicas, que tanto la displasia como el cáncer, hay una menor excreción de estradiol y estrona, y mayor de estriol que lo normal. De la misma manera, pacientes postmenopáusicas con cáncer, excretaron niveles superiores de estriol que en los grupos control.

En Quensey, a lo largo de 5 años, BULBROOK y HAYWARD (34) han recogido 4.850 tomas de orina de 24 horas. De estos pacientes, 19 tenían un franco cáncer de mama, en donde los resultados muestran que en una proporción importante la secreción de andrógenos y corticoides metabólicos es anormal.

Según MARTON y colb. (195) en 1.969 y BASSLER (16) en 1.970 interpretan la mastopatía como un trastorno de la regulación hormonal. En más de la mitad de los casos, dicen, todas las mastopatías han cursado con trastorno del metabolismo de los estrógenos. El estradiol y la estrona suponen más de 60% de la excreción total de estrógenos. En prueba de un efecto estimulante estrogénico, ANDRADE VALDERRAMA (5) en 1.972, considera que las displásias no se presentan antes de la iniciación del estímulo gonadal, y tienden a desaparecer con el climaterio, es decir, su manifestación se hace evidente durante el período de actividad reproductiva.

Recientemente CAPDEVILA-TORRA y colb. (44) en un estudio sobre el cistosarcoma filoides consideran que se trata de un tumor de inducción estrogénica. La hiperproducción de estrógenos induciría la aparición de fibroadenomas (preesistente en una mayoría de pacientes afectados de este tumor). Entonces, la persistencia de niveles elevados de estrógenos aumentaría la producción de la hormona hipofisiaria de crecimiento que, en ésta hipótesis patogénica, sería la responsable de la iniciación y persistencia fibroblástica típica del cistosarcoma filoides.

En la actualidad sigue conservando toda su validez la hipótesis de que los estrógenos influyen preferentemente sobre el epitelio del conducto galactóforo de la glándula.

mamaria (SACHS y MAASS) (248). Por consiguiente es preciso recordar que en 70-90 % de todos los carcinomas son, desde el punto de vista histológico, carcinomas del conducto galactóforo.

Por tanto los estrógenos son sustancias condicionalmente desencadenantes del cáncer, cuya acción puede imaginarse de 2 formas.

- Las hormonas estrogénicas determinan en sus órganos efectores, de una forma directa o a través de la hipófisis un estímulo del crecimiento y la proliferación de determinados tipos celulares (253, 269). De esta forma pueden producirse proliferaciones tisulares (por ejemplo papilomas en los conductos galactóforos de la glándula mamaria), las llamadas hiperplasias de adaptación, que son dependientes del estímulo hormonal y no encuentran ninguna autonomía de crecimiento.

- En el organismo las células cancerosas preformadas pueden, bajo el estímulo de proliferación de los estrógenos, encontrar unas condiciones de multiplicación favorables y proliferar hasta convertirse en tumores.

Por eso, y en razón de su efecto estimulante de la proliferación es necesario renunciar a la administración de estrógenos en aquellos casos donde existe una displasia, o en pacientes que han sido tratados de un carcinoma de mama.

RELACION ENTRE DISPLASIA Y CANCER MAMARIO

El problema fundamental de las displasias es su evolución y su posible conversión en carcinoma, de ahí que el alto rango que tiene en la patología, se le otorgue carácter de proceso precanceroso. Aunque una abrumadora mayoría de opiniones hable en favor de una positiva relación entre ambos procesos, no hay unanimidad de criterios, y los datos recopilados en la literatura, son desconcertantes y dispares: desde quien considera que esta eventualidad es rara, hasta los que creen que es muy frecuente y propugnan, como profilaxis, la mastectomía.

Se estima que las displasias coexisten, en gran porcentaje, con los cánceres de la mama. También se ha visto, que la observación de grandes series de enfermos intervenidos de mastopatía quística y adenosis, y que después han sido controladas, han llegado a la conclusión de que, en efecto, tales pacientes desarrollan el carcinoma mamario con una frecuencia netamente superior, estadísticamente, que la población sana de la misma condición. Lo que sí es difícil predecir es en qué momento la proliferación celular de la mastopatía se torna cancerosa, ya que el período de latencia puede extenderse muchos años.

La polémica que se desarrolla a este respecto, se estudia a continuación valorando, en conjunto los tres caminos que pueden seguirse para dilucidar la posible importancia etiológica de la mastopatía escleroquística; el primero consiste, con qué frecuencia aparece ulteriormente un carcinoma en una mama sometida a una exéresis parcial con motivo de una lesión escleroquística benigna. Un segundo procedimiento consiste en ver la frecuencia con que un carcinoma de mama se ve precedido por una típica historia de enfermedad escleroquística, y un tercero estriba en determinar la frecuencia con la cual coexiste un carcinoma mamario con enfermedad quística benigna.

Las publicaciones que hacen referencia a estos apartados, algunas resultan confusas

y en abierto conflicto.

Se supone que los primeros autores que llevaron a cabo un estudio, con cierto detalle, de la conexión entre la enfermedad quística y el carcinoma de mama, fueron JOHNSON (151) en 1.924 y SEMB (259) en 1.928. El primero, averiguando los antecedentes tempranos de una serie de 444 enfermas, tan solo registró dos de ellas con quistes glandulares comprobados. Al año siguiente publicó otro artículo en el que hacía referencia a la observación de 68 enfermas, durante un período de 1 a 20 años, después de haber diagnosticado la mastopatía quística. Solo en dos de ellas tuvo lugar la aparición de carcinoma mamario. SEMB, más prolijo en su investigación, encontró en 122 mamas cancerosas, un 27% de quistes microscópicos.

BLOODGOOD (25) en 1.929 repitió la observación de un grupo de casos de enfermedad quística, llegando a la conclusión, tras su larga experiencia, de que las mastopatías no predisponen al cáncer. Manifestó, que después de seguir un grupo de 500 enfermas operadas por un quiste de cúpula azul, la frecuencia del cáncer, en un período de más de 30 años, fué de 5 casos, es decir 1%.

En la Universidad de Minnesota, CAMPBELL (42), en 1.934 comunicó una casuística de 290 casos de enfermedad quística, durante un período de observación de 2 a 14 años, llegando a la conclusión de que no existe relación entre ambas afecciones, puesto que tan solo en 2 enfermos (0,7%) sobrevino el cáncer. LEWIS y GESCHICKTER (176) en 1.938 coinciden en sus hallazgos, solo observaron una degeneración maligna de 252 casos seguidos durante más de 5 años. Paralelamente en el Middlesex Hospital, PATEY (227) revisaba las historias de 810 enfermas con carcinoma mamario, y localizó únicamente 10 (1,2%) con antecedentes de quistes mamarios.

MARAÑÓN (190) en 1.940 anunciaba la posibilidad, aunque no frecuente, de la transformación de la mastopatía escleroquística en neoplasia maligna. Sin embargo, este mismo

año, WARREN (310), se declara más rotundo, y concluye que esta afección predispone al carcinoma mamario. Se basa en un estudio de mujeres afectas de "mastitis crónicas" cuya proporción de neoplasias malignas halladas, según sus cálculos, fué de 4,5 veces mayor para todos ellos. WARREN preconizó, a toda paciente en la que se descubriese esta afección, una cuidadosa vigilancia en el futuro, y la práctica de mastectomía simple si se desarrollaran gánglios o quistes en el resto del tejido mamario. CLAGETT y colb.(46) publicaron en 1.944 un estudio de 183 casos de enfermedad quística observadas a lo largo de 5 a 6 años, apareciendo 6 cánceres durante este tiempo (3,3%). Al igual que WARREN, aconsejan la vigilancia frecuente de estas pacientes.

LOGIE, de la Universidad de Michigan, estudia en 1.942 el conjunto de cambios microscópicos que acompañan normalmente a las formaciones quísticas, hallando pruebas de ello en el 56,7% de un material de 111 mamas extirpadas por carcinoma. Tiempo después, FOOTE y STEWARD (88) comunican una estadística mayor sobre los hallazgos microscópicos de estas lesiones, tras la práctica de una investigación en la que se compararon mamas cancerosas y no cancerosas, relacionando la frecuencia de aparición* de diversas lesiones benignas proliferativas y degenerativas, entre las que se encuentran hiperplasia del epitelio ductal, papilomatosis y adenosis del ductus, metaplasia apocrina y adenosis. Estos mismos autores, revisando los antecedentes anamnésticos de 1.200 pacientes de cáncer de mama en el Memorial Hospital, encontraron que solo 2,4% tenían enfermedades benignas de la mama confirmadas quirúrgicamente.

En 1.953 en el John Hopkins Hospital, recogieron de sus archivos, LEWISON y LYONS (177), 153 historias de pacientes con enfermedad quística, las cuales fueron vigiladas durante un período de 13,3 años, y resultó que 4 de ellas (2,5%) desarrollaron cáncer. No hicieron ningún intento de describir sus criterios histológicos para lo que ellos llaman mastitis crónica quística. Este mismo año, en Londres, PATEY Y NURICK (228) dieron cuenta de un estudio de 65 casos de mastopatía quística, observada duran-

te 1 a 16 años subsiguientes a su tratamiento por aspiración; solo una enferma tuvo carcinoma.

La monografía de KIAER (160) publicada en 1.954 comenta los antecedentes de mastopatía quística en casos de cáncer de mama y la coexistencia de ambas afecciones en el mismo órgano. Informaba de 321 enfermas con fibroadenomatosis comprobada, cuya evolución dió un 5,5% de carcinoma mamario, durante el período subsiguiente de observación, que llegó a alcanzar un promedio de hasta 17 años. De estos carcinomas, 17 sobrevivieron en la misma mama en la que se había registrado enfermedad quística, y 2 en la glándula contralateral. En cuanto a la conexión de ambos procesos, KIAER describió sus hallazgos microscópicos en 378 mastectomías por cáncer, observando fibroadenomatosis en un 60%.

GULERA MOLAS (110), considerado como una de las mayores autoridades mundiales en esta materia, afirma que ha visto muy frecuentemente lesiones de mastopatía escleroquística en enfermas operadas de carcinoma, pero este no autoriza en modo alguno, en considerar a aquella como sistemáticamente precancerosa, dado que puedan desaparecer espontáneamente o con tratamiento hormonal. Por ello, considera la mastopatía escleroquística como precursora (en un pequeño número de casos) y no como terminantemente precancerosa, a no ser que se haya aparecido la displasia de los epitelios (pluristratificación con relleno y aparición de vegetaciones conectivas intraductales o intraquísticas).

LLOMBART (184) en una recopilación de los datos de unos 20 autores, sobre la coexistencia de mastopatía y cáncer de mama, evidencia unos resultados desconcertantes, pues abarca desde un 0,5 a 62%, con toda la gama intermedia. De su propia y extensa experiencia, refleja la existencia de 34 carcinomas en 207 mamas diagnosticadas de displasia (16,1%).

En el Presbyterian Hospital, HAAGENSEN (115) estudia las tres posibilidades de interconexión entre lesión benigna y maligna de la mama. Comprobando la frecuencia con

que el cáncer se desarrolla subsiguientemente a quistes macroscópicos de la mama, investiga 200 enfermas y observa el desarrollo de 4 cánceres en la misma mama y otros 4 en la contralateral, durante un tiempo de evolución que superan hasta los 10 años.

En cuanto a los antecedentes de enfermedad quística clínicamente evidente recoge 9 casos de un total de 1,544 enfermas, que hace un porcentaje de 0,6%.

GUIJOSA PERNUS (108) ha tenido ocasión de observar la frecuencia de cáncer desarrollado tras la enfermedad quística en 6 casos de un total de 550 pacientes, cuyo porcentaje equivale a 1,09%. Supone que el número de casos desfavorables sería mayor, dado que en muchas pacientes pierde el control de su evolución.

HUMPHREY y SWERDLOW (143), (1.962), resumen sus resultados del modo siguiente: a) De 369 pacientes con cáncer de mama tratados con mastectomía radical, a lo largo de 10 años, tuvieron biopsia previa 21 con el diagnóstico de afección benigna, b) De 244 mujeres con biopsia de mama y diagnóstico de enfermedad benigna, 11 o sea 4,5% desarrollaron carcinoma. Sus aportaciones histológicas demuestran la correlación entre hiperplasia severa del conducto largo y cáncer de mama. Piensan que las afecciones benignas deben ser estudiadas y descritas por cambios específicos histológicos y no por términos generalizados.

DAVIS y colb. (61) en 1.964 concluyen la observación de 284 pacientes con enfermedad quística que fueron controladas por una media de 12 años, y resultaron que el cáncer mamario se desarrolló en ellas 1,73 veces más frecuentemente que en la población femenina general.

En el criterio de LÖHR y KRICKE (182) la mastopatía que elaboraría el riesgo de cáncer de mama, serían aquellas que se caracterizan por procesos epiteliales puramente proliferativos que representan un especial peligro en cuanto a una degeneración maligna. Entonces, si se establece una diferencia morfológica entre la mastopatía simple, sin pro-

liferación epitelial, y la mastopatía con proliferación epitelial, resultan las siguientes cifras por lo que respecta a la potencia de degeneración de la misma: en 2.408 casos estudiados el potencial de degeneración de la mastopatía fué del 8% en total. Para la simple mastopatía fibroquística no se calculó ningún riesgo de degeneración, mientras que para la complicada, desde el punto de vista clínico, representa una auténtica precancerosis. - (LÖHR y KRICKE).

Según BERNDT y MARWITZ (22), y SEIDMAN (258), el riesgo de enfermar de un carcinoma mamario es por lo general unas 3,1% veces superior en el caso de que con anterioridad se haya presentado algún proceso benigno de la glándula mamaria.

HAAGENSEN (116) está convencido de que es imposible determinar con un grado razonable de exactitud qué proporción existe de enfermedad quística macroscópica, ya que las pacientes que han sufrido cirugía previa por lesión mamaria benigna, casi siempre son informadas de padecer enfermedad fibroquística o simplemente proceso benigno. Por eso considera que los bajos porcentajes que dan ciertos autores, sean debidos a la falta de documentación de las historias clínicas, para contestar esta pregunta. Ante la preocupación de estos hechos, organizó un control especial donde intentó seguir el curso evolutivo de todas sus pacientes ingresadas con enfermedad quísticas macroscópica confirmada. De esta manera - acumuló datos referentes a un total de 2.017 pacientes con este proceso a lo largo de 38 años. Del total se excluyeron 324 por haber sido seguidas por menos de un año, y de los 1.693 restantes que fueron controladas por más de un año, 72 desarrollaron cáncer mamario y de las que fueron observadas durante 2 años, el cáncer se desarrolló en 63.

Estudia también la frecuencia con que coexisten las dos alteraciones mamarias en un total de 3.000 piezas operatorias portadoras de cáncer. En un examen minucioso del tejido circundante al tumor, encuentra quistes macroscópicos con un tamaño mínimo de 2 mm. en un porcentaje de 7,6%.

HAAGENSEN (116) llega a la conclusión práctica de no considerar como precancerosa ninguna de las lesiones benignas de la mama salvo la enfermedad quística; y el hecho de que las mujeres con este cuadro clínicamente evidente, desarrollan carcinoma mamario con una frecuencia alrededor de 4 veces mayor que la población general, se le aconseja revisión y exámenes periódicos cada 2 meses, pero no justifica una mastectomía bilateral profiláctica, como procedimiento terapéutico que les dispensaría protección.

VERONESI Y PIZZOCARO (304) (1.968) de Milan, reflejan una casuística de 1.051, pacientes con enfermedad fibroquística, observadas durante más de 20 años, y encuentran 25 con cáncer; observando que éste se ha presentado más a menudo en aquellos casos a quienes se les extirpó más glándula por su afección benigna, y en las que recibieron andrógenos circulantes en la glándula.

En Lisboa, VIEGAS MENDONÇA (305), recientemente han estudiado la correlación entre las lesiones en cuestión, y de 100 casos de mastopatía fibroquística controladas de 1 a 20 años, encuentra 3 cánceres.

Para dar término a ésta revisión, cerramos el capítulo, con la opinión de NOGALES (213) sobre la correlación entre las displasias y el cáncer de la mama. Defiende que las displasias tiene un significado cancerígeno con distinta categoría numérica, relacionada con la gravedad de las mismas, y que la evolución es imprevisible en esta fase inestable del epitelio que puede virar en dos direcciones opuestas, bien hacia la curación espontánea, o bien hacia la cancerización progresiva. Siempre que estudia una pieza operatoria de mastectomía, busca con interés su posible asociación con las displasias, lo que encuentra con gran constancia. Por otra parte gradaciones insensibles de áreas de adenosis de la mama que se transmutan en cáncer, es una observación que ha hecho en repetidas y múltiples ocasiones.

Por tanto, y basándose en su experiencia, participa que los cánceres de mama y de útero se originan fundamentalmente en displasias y de no ser así, considera que la cancerización es difícil o problemática.

APENDICE

LA SUPRARRENAL COMO FUENTE DE ESTROGENOS

Para aquellos que mantienen que los estrógenos forman parte de la génesis del carcinoma, hay evidencia suficiente de que existe en los años postmenopáusicos niveles variables de esta hormona, cuyo punto de partida ha sido discutido, aunque en opinión de numerosos autores - le implican un origen extraovárico. Los ovarios que durante la época premenopáusica aparece como momentaneamente reactivos, todavía conservan un vestigio de actividad pasados dos o tres años la menopáusia, para después declinar su función, hasta tal extremo, que su acción incretora ya no cuenta. Esta es la razón por la que se ha atribuido a otros órganos la función de producir estas hormonas. Por eso, autores como BOTELLA (3 a), consideran a la suprarrenal como fuente de esteroides sexuales en aquella época de la vida en que siendo necesarias estas hormonas, la glándula de origen es incapaz de producirla.

Los primeros conocimientos de la interconexión entre las glándulas suprarrenales y la vida sexual datan del siglo pasado, cuando HALLER en 1.800 describió anomalías del desarro-

llo genital unidas a alteraciones congénitas de la corteza suprarrenal, relacionando causalmente unas y otras.

Pocos años después, COOKE, BEVERN y ROEMHIL, describieron los primeros casos de síndrome adrenogenital congénito, y posteriormente TILESUS y MECKEL establecieron las bases de la teoría corticosuprarrenal en ciertas anomalías congénitas.

Actualmente se sabe que entre la glándula suprarrenal y las gónadas sexuales existe una relación tanto embriológica, anatómica como fisiológica, descubriéndose que el metabolismo de los esteroides hormonales no es privativo, por separado, de la gónada y del sistema interrenal, sino que se establece una cadena metabólica de la cual unas etapas tienen lugar en la glándula adrenal, y otras en el ovario.

Desde el punto de vista embriológico, llama la atención que en los primeros estadios del desarrollo, las suprarrenales no están constituidas histológicamente por sus tres capas clásicas conocidas (glomerulosa, fasciculada y reticular) sino, por el contrario, está compuesta por un tejido muy parecido al de la capa reticular, con una serie de particularidades histológicas e histoquímicas similares a la misma, de ahí que esta suprarrenal embrionaria sea un órgano distinto funcionalmente al de la corteza del adulto (30) . De esta manera, BOTELLA (4 a), propone la distinción entre una corteza primitiva o paleocortex, y una corteza definitiva o neocortex.

Este paleocortex o corteza primitiva permanece en estado atrófico durante la vida futura, y solo, en ocasiones, se observan ligeros destellos de su actividad. Es sin embargo, en el climaterio o en la menopáusia artificial por castración, cuando nuevamente vuelve a recobrar verdadera importancia.

Para BOTELLA esta zona primitiva, tiene en realidad, no el carácter, de una corteza suprarrenal tal y como la entendemos en su fisiología, sino más bien, es la expresión de una gónada accesoria capaz de segregar hormonas sexuales, cuya intervención solo se hace patente en las fases de eclipse de la vida reproductiva, o en casos de fallo de la gónada verdadera. Este autor

ha sostenido reiteradamente de que la corteza suprarrenal es una "tercera gónada" aduciendo en favor de la producción por la misma de esteroides sexuales (3 a). La considera como una glándula sexual vicariante cuya función se manifestaría durante la vida embrionaria dada la inmadurez de la gónada, así como en la pubertad, cuando el ovario, no madurado lo suficiente, no puede aportar las grandes demandas de hormona sexual del organismo. De la misma manera, al finalizar la vida sexual, en época de climaterio y menopáusia, interveniría para evitar una carencia absoluta y total de los esteroides sexuales con sus graves consecuencias sobre el trofismo genital y el equilibrio endocrino.

Esta acción sexual ha sido localizada, por diversos autores, en otras formaciones hísticas diferenciadas dentro de la corteza suprarrenal. Así, DEANESLY y HOWARD (19 a) describieron en la ratona la existencia de una zona diferenciada entre la médula y la corteza, a la que denominaron "zona X". Esta zona X tendría un carácter semejante a la zona andrógena de GROLLMANN (17 a) o al paleocortex en la especie humana. En relación a ello, BOTELLA (6 a), ha podido demostrar la existencia de reacciones específicas y tintoriales de la zona sexual humana con la zona X del animal, lo cual parece imbricar estrechamente ambas formaciones hísticas, y para él se trata, indudablemente, de la representante en estos pequeños roedores del paleocortex humano.

GREEP y DEANE (16 a) en 1.949, y HUDSON y LOMBARDO (20 a) en 1.957, han demostrado también, en el hamster dorado, la existencia de una rica zona sexual de especial reactividad con evoluciones muy similares a los de la especie humana, así como una reacción intensa después de la castración. Las pruebas histoquímicas de dicha zona muestran totalmente su identidad con las de la zona sexual humana.

Desde el punto de vista histoquímico, fué VINES quien demostró la existencia de una coloración específica con la Fuchina-Ponceau, que tiñe en rojo las granulaciones de la zona suprarrenal productora de hormonas sexuales. Este autor trabajando en suprarrenales de síndro-

me adrenogenital, observó que estos órganos patológicos se acompañaban siempre de la aparición de esta coloración, cuya condensación más importante se producía en la zona reticular. BOTELLA (6 a) ha demostrado la existencia de esta reacción fuchinófila, tanto en suprarrenales del síndrome adrenogenital como en el paleocortex del feto, así como en la zona X de la ratona castrada.

WOLLEY (33 a) en 1.949 demostró que la castración de ratones muy jóvenes producía la hiperplasia de la corteza adrenal, con la gradual recuperación del útero, vagina y mama, y los tumores mamarios se desarrollaban tanto en los machos como en las hembras. En la cepa C3 H la adrenalectomía reducía la incidencia del cáncer mamario aproximadamente tanto como la ovariectomía.

HOUSSEY y colb. (18 a) han realizado trabajos sobre tumores espontáneos en la rata castrada, observando que en ciertas cepas de este animal, la castración provoca, igual que en la mujer, una hiperplasia suprarrenal, si bien, mucho más intensa que en ésta. El mecanismo es una reacción compensadora de la hipófisis con aumento de gonadotropinas. En otras cepas se produce, en cambio, verdaderos tumores. Mientras que las hiperplasias son estrogénicas los tumores son fuertemente androgénicos provocando virilización.

FOLLEY (14 a) encuentra que la detención del crecimiento alométrico de la mama en ratas púberes, solo se observa si después de la castración se lleva a cabo la extirpación de las suprarrenales, experiencia que interpreta al aumento, tras la castración, de la secreción de hormonas por la zona reticular de la corteza, esteroides que son de clara acción gonadal y cuyo aumento después de estar extirpadas las gónadas sería el responsable de la falta de detención total del desarrollo de la mama.

Investigaciones de BOTELLA y CANO MONASTERIO (7 a), en animales de experimentación han deducido que la corteza de animal castrado, y bajo un estímulo gonadotropo, segrega en cada sexo su hormona correspondiente.

SANDBERG y colb. (31 a) han demostrado también, que en mujeres ovariectomizadas, la administración de ACTH se sigue de un aumento de la excreción estrogénica.

Estos hechos aducen en favor de que la zona sexual de la corteza se comporta como una verdadera gónada, no solo por sus propiedades embriológicas y fisiológicas, sino, sobre todo, por estar supeditada al mismo gobierno hipofisario y por la misma hormona gonadotropa que estimula a las gónadas. La gonadotropina B de la hipófisis estimula el desarrollo de la zona sexual suprarrenal.

En algunos estados patológicos, como en el síndrome adrenogenital, en cuya etiología se admite una hiperplasia cortical en su porción más interna, es decir una hiperplasia de la zona sexual, se hace patente un aumento del nivel estrogénico de origen adrenal. Así, BENNETT (2 a) demostró la existencia de un aumento de foliculina en la orina, en un caso de pubertad precoz por síndrome adrenogenital. De la misma manera KOLFF y TYOOK (25 a), MELLICOW y CAHILL (29 a) y más tarde KELLER (23 a), y KELLER y colb. (24 a) han descrito también casos de síndrome adrenogenital con aumento de los estrógenos urinarios. En contraposición LLOYD (28 a) niega haber observado estrogenuria en un caso de síndrome adrenogenital.

Estudios experimentales de LITTLE (27 a) han permitido provocar este síndrome en ratonas, observando que en las formas benignas hay un predominio estrogénico y son feminizantes, mientras que las formas malignas tienen un predominio androgénico y son masculinizantes.

La demostración de una hiperactividad suprarrenal en el climaterio ha sido puesta de manifiesto por BOTELLA (4a), cuyos estudios histológicos han permitido demostrar que aquella zona llamada sexual de la corteza se encuentra desarrollada en la zona más profunda de la reticular de mujeres climáticas y postclimáticas. Ha estudiado, en material de autopsias, los ovarios, úteros y vaginas de este tipo de mujeres, observando la presencia en el útero y en

la vagina, de algunas de ellas, de signo de actividad estrogénica, lo que no cabe duda que la acción estrogénica en estos casos tenía un origen extragonadal en el tejido interrenal.

Otros acontecimientos que abonan en favor de estos hechos y que están en íntima relación, son los problemas clínicos que pueden surgir en esta época. La metropatía senil que durante años se creyó era producida solo por los tumores de la granulosa y de la teca, hoy día se sabe, que con ovarios atrésicos y sin función puede también producirse. La metropatía se debe a un hiperestrinismo, el cual a la vez es atribuible a la secreción estrogénica suprarrenal.

El estudio de RANDALL, BIRTCH y HARKINS (30 a), sobre la función ovárica después de la menopausia realizado mediante la citología vaginal, dió cuenta de que el 43 % de los casos de mujeres de más de 15 años de menopausia espontánea tenían acción estrogénica, y en el 16 % de los casos este efecto era moderado. Suponían que una fuente extraovárica, probablemente la suprarrenal, jugaba un papel fundamental en la permanencia de esta acción.

Otras investigaciones de BOTELLA (5 a) han examinado la cuestión de los estrógenos post-climatéricos en relación con la génesis de algunos carcinomas hormono-dependientes como los de la mama y endometrio.

Autores, como CADE (11 a), IRVINE (21 a) y KAMBOURIS y colb. (22 a) han revisado los resultados clínicos de la adrenalectomía en cánceres de mama, y los efectos sobre la excreción de estrógenos, cuyo descenso, permiten afirmar, que si no en todos los casos, al menos en una gran proporción, los carcinomas de la mama son estimulados por cuerpos estrogénicos formados en la tercera gónada.

BULBROOK y colb. (9 a) encontraron que en pacientes con cáncer de mama, las cantidades y tipo de estrógenos excretados por las mujeres posmenopáusicas después de una anexectomía, eran los mismos que las de aquellas pacientes castradas antes de la menopausia. Pensaron, que esto quería decir, que el ovario postmenopáusico no contribuiría a los niveles estrogénicos encontrados a esta edad. Sin embargo, después de la adrenalectomía, en un pequeño

grupo de pacientes con cáncer de mama, estos autores no detectaron, apenas estrógenos urinarios. (10 a).

DICZFALUSY y colb. observan que en pacientes con cáncer de mama sometidos a roentgencastración, tampoco desaparecen los estrógenos. Como al mismo tiempo, la producción de 17 - Cetosteroides se eleva, parece evidente que la fuente de estos estrógenos sea la suprarrenal.

Es evidente que, a veces, incluso después de la extirpación de las gónadas, y en algunas pacientes después de una hipofisectomía, pueden encontrarse cantidades de estrógenos - (BULBROOK y GREENWOOD (8 a)).

STRONG y colb. (32 a) en 13 pacientes con carcinoma de mama, después de ooforectomía y adrenalectomía, en ninguna de ellas se pudo demostrar un aumento de la excreción hormonal tras una infusión intravenosa de corticotropina. Los autores concluyeron que las pequeñas cantidades de hormona presentes en tales pacientes no eran producidas por el tejido adrenocortical.

BARLOW (1 a) en 1.964 ha estudiado la producción estrogénica antes y después de la ooforectomía en un grupo de pacientes premenopáusicas, endocrinológicamente normales, después de una estimulación con ACTH, y ha observado que el aumento en la producción estrogénica después del estímulo corticotropo era mucho mayor antes de la ovariectomía que después de la misma.

LENZI (26 a) en experimentación animal, llegó a la conclusión de que, en ausencia de adrenales y de ovarios, los animales pueden seguir formando estrógenos con tal de que reciban un estímulo hipofisario adecuado.

Se cree que en algunos casos la hormona provenga de un tejido adrenocortical accesorio. Así GRAHAM (15 a) encontró evidencia histológica de tejido adrenocortical accesorio en la región del plexo celíaco en 32 % de casos de autopsias. En la mitad de éstos, las glándulas

accesorias contenían tejido cortical y medular. En otro estudio llevado a cabo por FALLS (13 a), se demuestra la existencia de tejido adrenocortical en el ligamento ancho en 6 casos de 30 pacientes que fueron laparatomizadas.

Aunque se supone que la suprarrenal es la fuente más importante de los estrógenos de la orina de la mujer después de una anexectomía bilateral, MARCUS (193) ², cree que, en un pequeño número de casos, la fuente puede ser un tejido ovárico accesorio lo mismo que en aquellas pacientes a las que se sometió a una adrenalectomía además de la ovariectomía.

Ante la falta de unanimidad de criterios en admitir a la suprarrenal como el origen de los estrógenos en ausencia de la gónada verdadera, creemos, siguiendo a BOTELLA (30) ¹, que la anulación funcional del ovario lleva como consecuencia una hipersecreción gonadotropa y una compensación a través de la suprarrenal estimulada por la hormona hipofisaria. No cabe duda, pues, de que se trata de una zona específicamente distinta de la corteza suprarrenal comunmente conocida, y que merece el nombre de suprarrenal sexual o "tercera gónoda", la cual se comporta como una glándula sexual accesorio o vicariante, cuya misión es establecer un sistema de sustitución o compensación de las hormonas gonadales. Su posición no solo queda limitada aquí, sino que las hormonas suprarrenales, en virtud de su estrecho parentesco con las hormonas gonadales, están enlazadas en un metabolismo común, del cual la transformación recíproca está totalmente demostrada.

II. MATERIAL

Y

METODOS

MATERIAL Y METODOS

Merced a las indudables semejanzas, tanto orgánicas como funcionales, que caracterizan al ser humano con los Primates, ha sido la razón que nos ha inducido a utilizar este tipo de animales, al objeto de estudiar en ellos cuantos efectos pudieran surgir ante el estímulo hormonal.

Hemos utilizado dos tipos de monas del género *Erythrocebus* y *Macacus Rhesus*, ambas pertenecientes a la familia de los Cercopitécidos; tanto un grupo como el otro son de un aspecto morfológico muy similar, aunque sobrepasa en tamaño y peso el género *Erythrocebus*, con un peso de 3.100 kg. y un longitud de 80 cm. aproximadamente. Los *Macacus Rhesus*, ligeramente más pequeños, vienen a dar un peso de 2.700 kg. y un tamaño que oscila alrededor de los 60 cm.

Si bien la morfología del aparato genital de las dos clases de animales empleados, es muy análoga, sabemos por trabajos anteriores realizados, entre otros por BOTELLA y colb., que el comportamiento endocrino presenta acusadas diferencias, hechos que hay

que tener en cuenta al estudiar los resultados.

En el presente trabajo se han utilizado las mamas y el útero (endometrio) de estas especies zoológicas por considerar que sendos órganos son los efectores de mayor tropismo de los esteroides sexuales, y por ende, susceptibles de posible modificación de sus estructuras.

El preparado esteroideo utilizado ha sido el Valerianato de Estradiol, envasado en ampollas de un milígramo, cuyas características farmacológicas las hemos preferido dados sus efectos prolongados. Del mismo modo, hemos empleado el Caproato de hidroxiprogesterona (ampollas de 25 mg.), como terapia a los casos de control.

La sistemática de nuestro proceder ha consistido en actuar sobre los animales en dos tiempos. En un primer momento se practicaba castración quirúrgica, a través de una laparotomía media infraumbilical y consiguiente extirpación de ambos ovarios. Los animales eran intervenidos bajo anestesia general, inducida con Thalamonal más Pentotal intramusculares, y mantenida con Fluothane a lo largo de toda la intervención. El ambiente quirúrgico con que se procedía estaba sometido bajo rigurosas condiciones de asepsia. Todos los post-operatorios cursaron con normalidad sin observarse incidentes de interés.

A los 15 días de la castración, y cuando el animal estaba totalmente recuperado, se iniciaba la terapia hormonal, inyectando un mg. de Valerianato de Estradiol por semana, hasta un total, variable en cada caso, que ha oscilado desde los 4 mg. hasta los 29 mg. En todos los casos consideramos que la dosis administrada es intensa y prolongada, teniendo en cuenta el corto ciclo vital de estos animales, en relación con la especie humana. Del mismo modo se actuó, en dos casos que utilizamos como control, inyectando 25 mg. de Caproato de hidroxiprogesterona por semana.

De esta manera, y en un segundo tiempo, se sacrificaron los animales en períodos de

tiempo sucesivamente aumentados, al objeto de poder estudiar la evolución de los efectores en relación a las dosis de esteróides administrados. Los órganos rescatados fueron fijados en formol diluido al 10%.

Para efectuar el estudio histopatológico las piezas operatorias fueron sometidas a una serie de procesos previos de laboratorio que permitieron al final su montaje de preparaciones. La secuencia de estas etapas se realizó del modo siguiente: Los órganos extirpados fueron lavados con agua hasta eliminar las impurezas del formol, sometiéndolas seguidamente, y a lo largo de 4 horas, en alcohol de 70°, 86°, 96° y absoluto, respectivamente. A continuación se introdujeron en toluol para que adquiriesen transparencia, y después se pasó a la fase de fijación en parafina blanda, con punto de fusión de 44°, durante 6 horas, para pasar de inmediato a parafina dura, de 60° de punto de fusión, durante otras 6 horas. Al término de estos pasos consecutivos, una vez enfriada la parafina se llevó a cabo la talla de las piezas y su montaje en tacos, haciéndolos aptos para practicar cortes con microtomo de 6 a 7 micras, cuyas láminas de tejidos fueron sometidas a los procedimientos de tinción con hematoxilina-eosina y Carmin de Best, según el procedimiento habitual.

Reunidos todos los casos, suman un total de dieciseis, de los cuales doce han sido inyectados con estrógenos, dos con gestágenos y dos utilizados en condiciones basales para estudio comparativo. El número total de animales se reparte en: 9 casos del género *Erythrocebus* Patas y 7 en *Macacus Rhesus*. Véase tablas adjuntas.

	Tratados con estrógenos	Tratados con gestágenos	Condiciones basales
Género <i>Erythrocebus</i>	8	1	-
Género <i>M. Rhesus</i>	4	1	2
T O T A L	12	2	2

Tabla nº 1.

	Mama	Endometrio
Bajo efectos estrógenos	8	12
Bajo efectos gestágenos	2	2
Condiciones basales	2	2
TOTAL	12	16

Tabla nº 2.

III· RESULTADOS

RESULTADOS

Aportamos los resultados hallados en la investigación del presente trabajo en donde se han estudiado el endometrio y la mama de dos estirpes de monas pertenecientes al género *Macacus Rhesus* y *Erythrocebus Patas*, bajo acción estrogénica. Comprende, el análisis histopatológico de la mucosa endometrial con descripción detallada de sus elementos y clasificación de sus estructuras, encuadrándolas en la categoría de cada tipo de lesiones. De modo análogo, lectura anatomopatológica de la glándula mamaria, insistiendo en aquellos hallazgos más significativos que aportan más interés a los resultados mostrados a lo largo de este ensayo.

Desde un punto de vista morfológico, los 12 úteros que integran el material de los animales sometidos a hiperestronismo, aparecen hipertróficos e hiperplásicos de aspecto succulento e hiperémico y gran incremento de su volumen, adquiriendo, algunos, un tamaño de 3 ó 4 veces el normal, con aumento del peso en húmedo y en seco. El engrosamiento del órgano es evidente, con gran desarrollo, tanto del miometrio como del endometrio, apareciendo este último con un grosor doble o triple del que caracteriza al fisiológico. En la tabla adjunta se reflejan

los diámetros, por separado, del útero completo, y de mucosa endometrial, medios en la superficie de un corte perpendicular que pasa a la altura de los orificios tubáricos. De la misma manera, se hace constar las mediciones de los casos control, progesterona, y condiciones basales, cuyo contraste con los anteriores es manifiesto.

Las mamas apenas si han aumentado de tamaño, no confirmando ningún signo externo llamativo, de ahí, que hallamos desistido de su descripción macroscópica.

CASOS	Diámetro total del útero	Dimensiones del endometrio
M - 95	10 m.m.	5 x 4 m.m.
M - 90	12 m.m.	7 x 5 m.m.
M - 96	6 m.m.	3 x 3 m.m.
M - 91	14 m.m.	6 x 4 m.m.
M - 94	10 m.m.	7 x 4 m.m.
M - 101	12 m.m.	9 x 5 m.m.
M - 111	10 m.m.	6 x 4 m.m.
M - 97	14 m.m.	6 x 6 m.m.
M - 98	15 m.m.	6 x 7 m.m.
M - 113	9 m.m.	5 x 3 m.m.
M - 93	13 m.m.	8 x 7 m.m.
M - 92	12 m.m.	7 x 6 m.m.
M - 114	8 m.m.	6 x 3 m.m.
M - 115	7 m.m.	3 x 3 m.m.
M - 121 y M - 122 (úteros normales)	3 m.m.	1,5 x 1,5 m.m.

Tabla nº 3.

CASOS	GENERO	MEDICACION Y DOSIS	ENDOMETRIO	MAMA
M- 95	M. Rhesus	4 mg. V. Estradiol.	Hiperplasia glandular difusa	--
M- 90	Erythrocebus	5 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular difusa.	Displasia grave del epitelio escamoso con leucoplasia.
M- 96	M. Rhesus	5 mg. V. Estradiol	Proliferación adenomatosa poliposa muy discreta.	Discreta proliferación de los ductus excretores mamarios.
M- 91	Erythrocebus	6 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular difusa.	--
M- 94	Erythrocebus	8 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular difusa.	--
M-101	Erythrocebus	8 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular quística.	Proliferación del epitelio de superficie. Ductus excretores dilatados.
M-111	Erythrocebus	8 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular quística.	Displasia glandular de la mama con adenosis lobulillar.
M- 97	M. Rhesus	9 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular difusa.	--
M- 98	M. Rhesus	10 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular quística.	Proliferaciones lobulillares hipertróficas. Metaplasia escamosa del epitelio ductal.
M-113	Erythrocebus	12 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular difusa.	Hiperplásica e hipertrófica.
M- 93	Erythrocebus	14 mg. V. Estradiol	Hiperplasia adenomatosa.	Hiperplasia del parénquima. Proliferación glandular y quistificación de los ductus.
M- 92	Erythrocebus	29 mg. V. Estradiol	Hiperplasia glandular quística.	Ductus excretores muy proliferados y quistificados con epidermización metaplasica del epitelio.
M-114	Erythrocebus	475 mg. Caproato de H. Progesterona.	Glandulas en fase secretora poco numerosas, algunas quistificadas.	Proliferación de los ductus y del conjuntivo paleal periductal.
M-115	M. Rhesus	425 mg. Caproato de H. Progesterona.	Transformación decidual en forma de nódulos.	Proliferación de los ductus y del conjuntivo paleal periductal.

Tabla nº 4.

Los cambios microscópicos se describen a continuación, tras un análisis anatomopatológico del endometrio y la mama, pertenecientes a los casos tratados con Valerianato de Estradiol, en un orden que va de menor a mayor tiempo de tratamiento. Al final se relatan los casos control, en tanto los administrados con progesterona, como los utilizados en condiciones basales.

CASO M- 95

Género: Macacus Rhesus.

Medicación y dosis: 4 mg. de valerianato de estradiol (1 mes de tratamiento.).

Estudio histológico

Endometrio: Hiperplasia glandular difusa.

Se observa una proliferación adenomatosa políposa del endometrio con notable incremento del estroma citógeno, testigo evidente de una típica acción estrogénica.

Las glándulas de trayecto rectilíneo se reparten de un modo regular y con un diámetro de su luz practicamente similar en todos ellos. El epitelio es pseudo-estratificado por la disposición, a distinto nivel, de sus núcleos. Aparecen vacuolas subnucleares, tanto en el epitelio de revestimiento del endometrio, como en el resto de las glándulas. En la superficie endometrial se evidencia formación políposa de base de implantación sesil.

El estroma es denso y compacto con células muy apretadas de escaso citoplasma y núcleos muy nítidos.

Los vasos espirales están poco desarrollados.

CASO M- 90

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 5 mg. de valerianato de estradiol (5 semanas de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : Manifiesta proliferación adnomatosa del componente glandular.

Las glándulas son rectilíneas de diámetro variable, pero sin llegar a ser quísticas. El número de las mismas está aumentado apareciendo más juntas, unas a las otras, por disminución del estroma citógeno que los separa. El aparato glandular está revestido por un epitelio cilíndrico con núcleos grandes, hipercromáticos, dispuestos a distintas alturas, con presencia de vacuolas subnucleares de secreción, tanto en el polo basal, como en el mundial de las células.

En la zona basal de la mucosa aparece un sistema vascular muy desarrollado, traducido por gruesas arterias espirales. En la funcional no aparecen estas formaciones helicoidales vasculares.

B) Mama: Displasia grave del epitelio escamoso con leucoplasia. Existe una proliferación muy activa del epitelio que recubre la mama, originando digitaciones profundas de la basal debido a la hiperplasia de las células basales, las cuales comprenden la mitad del espesor del epitelio.

Se observa, además, formación tubular lobulillar proliferada de los conductos excretores mamarios.

CASO M- 96

Género: Macacus Rhesus-

Medicación y dosis: 5 mg. de valerianato de estradiol (5 semanas).

Estudio histológico-

A) Endometrio: Proliferación adenomatosa poliposa del endometrio.

De todos los casos que componen el material, es el menos proliferado, evidenciándose escaso número de glándulas de morfología desigual con epitelio cilíndrico y vacuolas en ambos polos celulares: basal y mundial. La superficie de la mucosa endometrial reviste la forma de numerosas excrecencias poliposas sésiles cubiertas de epitelio alto con formaciones vacuolares subnucleares.

El estroma celular es compacto y ocupa la casi totalidad del endometrio. Apenas se observan vasos espirales.

B) Mama: Existe una discreta proliferación de los conductos excretores mamarios. El epitelio aparece adelgazado con pocos estratos celulares y gruesa capa queratinizada. En síntesis, podemos decir que la acción proliferativa sobre el efector mamario es mínima, al igual que ocurre con el endometrio.

CASO M- 91

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 6 mg. de valerianato de estradiol (1 1/2 mes de tratamiento).

A) Endometrio: Proliferación endometrial con gran desarrollo del complejo glandular.

Las glándulas son numerosas, con distribución ordenada, y separadas por un estroma denso y celular que alterna con áreas edematosas. El epitelio está formado por células cilíndricas, de escaso protoplasma con núcleos muy cromáticos y a distinta altura, y con la presencia de grandes vacuolas subnucleares en el epitelio de revestimiento, así como en el de las glándulas que se encuentran situadas inmediatamente por debajo.

CASO M- 94

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 8 mg. de valerianato de estradiol (2 meses de tratamiento).

Estudio histológico

Endometrio : Mucosa endometrial con gran proliferación hiperplásica.

El sistema glandular está muy desarrollado con numerosas glándulas de distribución y superficie irregular, encontrándose, junto a glándulas de pequeño calibre, otras de diámetro superior y algunas de bordes festoneados. El epitelio glandular como el de revestimiento no están

tan desarrollados como en otros casos observados. Aparecen vacuolas subnucleares más evidentes en el epitelio glandular. El estroma es compacto, mostrando células apretadas que alternan con áreas edematosas.

CASO M- 101

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 8 mg. de valerianato de estradiol (2 meses de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio: Hiperplasia glandular quística tipo SCHRÖEDER.

Bello ejemplo, donde el endometrio, efector de las hormonas ováricas, se muestran muy proliferado con numerosas glándulas de disposición adenomatosa, que al igual que sucede en la hiperplasia glandular quística de SCHRÖEDER, muestra áreas de estroma denso y celular al lado de otros campos de estroma edematoso.

Las glándulas son de forma tubular rectilínea muy numerosas, repartidas de manera irregular y con un diámetro de su luz muy variable. En un mismo campo microscópico puede observarse glándulas de diferente calibre, algunas de ellas quísticas, remedando la forma "hiperplasia en queso suizo", según la denominación de NOVAK. Los epitelios que le recubren, disponen sus núcleos a distintas alturas adoptando la forma de pseudo-estratificación. Existen vacuolas subnucleares en secreción.

En la zona basal existen hermosos cúmulos de arterias espirales.

En síntesis, se le califica de endometrio muy proliferado que recuerda a una hiperplasia glandular quística de SCHRÖEDER; producida artificialmente.

B) Mama: Se observan conductos excretores dilatados. El epitelio de superficie está ligeramente proliferado y engrosado con estratos bien ordenado y proliferación de las células basales con digitaciones.

CASO M-111

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 8 mg. de valerianato de estradiol (2 meses de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : Mucosa endometrial muy engrosada con gran proliferación de sus estructuras, que al igual, que el caso anterior, recuerda una hiperplasia glandular quística de SCHROEDER.

Histológicamente se compone de numerosas glándulas tubulares, rectilíneas, dispuestas de modo irregular y rodeadas por un estroma muy celular compacto y edematoso según sus distintas áreas. El calibre de su luz es diferente de unas a otras, duplicando su diámetro los de tipo quístico. El epitelio que las recubre, así como el que delimita la superficie del endometrio, se caracteriza por células altas cilíndricas con núcleos hipercromáticos a distintos niveles (pseudo-estratificación) y con vacuolas subnucleares en secreción.

En el endometrio basal se pueden apreciar numerosas agrupaciones de vasos espirales.

B) Mama : Displasia glandular de la mama con adenosis lobulillar, provocada artificialmente, como en la especie humana.

Se observan conductos excretores dilatados y quistificados con formaciones papilares intraluminales y metaplasia epidermoide de un epitelio inmaduro, juvenil y muy cromático. Se puede encuadrar dentro de las displasias graves por la atípia del epitelio y con la presencia de algunas mitosis desplazadas.

El epitelio de superficie está adelgazado y muestra gruesa capa queratinizada.

CASO M- 97

Género: Macacus Rhesus.

Medicación y dosis total: 9 mg. de valerianato de estradiol (9 semanas de tratamiento).

Estudio histológico

Endometrio : Hiperplasia glandular difusa, con aumento del número de glándulas y de células estromáticas.

Superficie de cavidad endometrial festoneada por discretas formaciones polipoideas recubiertas por un epitelio con vacuolas subnucleares muy marcadas en secreción.

El sistema glandular se compone de numerosos elementos rectilíneos, de distribución ordenada y de pequeño calibre, recubiertos por un epitelio similar al de superficie, con vacuolas en secreción.

Estroma compacto con numerosos cúmulos de células. En la basal de la mucosa aparecen formaciones de arterias espirales.

CASO M- 98

Género: Macacus Rhesus.

Medicación y dosis total: 10 mg. de valerianato de estradiol (2 1/2 meses de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : Proliferación persistente e hiperplásica con glándulas quísticas, que al igual que algunos casos anteriores, semeja la hiperplasia glandular quística de SCHRÖEDER.

En este caso, a diferencia del anterior, las glándulas además de numerosas y de mayor calibre tienden a la quistificación, observándose algunas de ellas muy dilatadas junto a otras de menor calibre. Los epitelios son, asimismo, pseudo-estratificados con vacuolas subnucleares.

El estroma es denso y edematoso.

B) ENDOCERVIX : Aunque esta parte del útero no ha sido estudiada sistemáticamente, exponemos este caso por su interés gráfico.

Se muestran las típicas hendiduras de FLHÜMANN, caracterizadas por un gran desarrollo del componente glandular endocervical en forma de túneles y hendiduras glandulares muy complejas, adoptando una disposición en forma de encaje. Se aprecia una hipersecreción mu-

cípara rellanando las luces glandulares. Es un claro ejemplo de la acción persistente de estrógenos.

C) Mama : Se visualizan proliferaciones lobulillares acinosas hipertróficas, Los conductos excretores se muestran revestidos por un epitelio metaplásico escamoso.

El epitelio de superficie está ligeramente proliferado y engrosado con estratos bien ordenados; hay proliferación de las células basales con digitaciones.

CASO M-113

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 12 mg. de valerianato de estradiol (3 meses de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio: Reacción proliferativa hiperplásica de la mucosa endometrial con quistificación glandular, que no llega a alcanzar el grado de otros casos de hiperplasia glanduloquistica. Las características que definen la morfología glandular, es similar a los casos descritos, presentando un epitelio pseudo-estratificado con numerosas vacuolas en secreción.

Es típico de esta preparación la gran hiperplasia del estroma citógeno con células muy apretadas de escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos. De la misma manera se visualizan gran proliferación de arterias espirales.

B) Mama : Existe una hiperplasia e hipertrofia de la mama, de modo discreto, con conductos excretores mamarios dilatados poco numerosos.

CASO M- 93

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 14 mg. de valerianato de estradiol (3 1/2 meses de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : Hiperplasia adenomatosa del endometrio con predominio del elemento

glandular sobre el componente citógeno.

Su característica más significativa es la gran proliferación de estructuras glandulares, muchas de ellas quistificadas, muy unidas entre ellas con la consiguiente disminución del estroma citógeno que los separa.

La superficie de la mucosa evidencia formaciones polipoideas muy marcadas, recubiertas por un epitelio de células altas, más que las normales, y con amplias vacuolas subnucleares en secreción. Lo mismo ocurre con las células epiteliales del resto de las glándulas, cuya imagen refleja núcleos junto a la luz glandular intensamente teñidos, bajo los cuales se dejan ver grandes vacuolas repletas de secreción. Estas características dan la impresión de tratarse de una fase secretora. En la basal existe desarrollo del aparato vascular con arterias espirales.

B) Mama : Glándula mamaria con notable hiperplasia del parénquima, con proliferación glandular, y quistificación y dilatación de los conductos excretores. Existe una marcada proliferación del epitelio correspondiente a la zona del pezón.

CASO M- 92

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 29 mg. de valerianato de estradiol (7 1/2 meses de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : Hiperplasia glandular quística con proliferación principalmente de las glándulas, rodeadas de un estroma denso y fibroso que alterna con otras áreas de estructura laxa-

Las glándulas son tubulares rectilíneas, aumentadas en número y con diámetro variable. El epitelio de revestimiento de la superficie endometrial muestra células cilíndricas con vacuolas subnucleares muy manifiestas, imagen que hace contraste con el resto de las glándulas, y que las más superficiales, o sea las localizadas en la funcional, evidencian

estas estructuras aunque de modo discreto. El epitelio de las glándulas quistificadas es de tipo cúbico bajo y en donde escasamente se visualizan vacuolas.

A pesar de la gran cantidad de estrógenos recibido, el estroma citógeno no manifiesta una reacción considerable, como debía corresponder, estando en discordancia con la reacción que muestra el aparato glandular. Aquí, como en los casos anteriores, no se ven vasos espirales en la funcional, sino únicamente en la basal, aunque en la presente está muy poco proliferado.

B) Mama : Los conductos excretores mamarios aparecen muy proliferados y quistificados, observándose epidermización por metaplasia de los galagtóforos. El epitelio escamoso de la piel presenta una notable proliferación con espesamiento en algunos lugares, entre los que se hallan el epitelio que recubre el pezón y la areola mamaria.

ESTUDIO CONTROL

CASO M-114

Género: Erythrocebus.

Medicación y dosis: 475 mg. de Caproato de Hidroxi-progesterona (19 semanas de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : En contraste con los endometrios anteriores, se observa, en estos casos - control, glándulas poco numerosas, morfológicamente en discreta fase secretora, apareciendo algunas quistificadas y con bordes ligeramente festoneados. El Carmín de Best es negativo, por lo que no se puede visualizar la secreción de glucógeno. Muestran como característica, la aparición en la mucosa funcional, cerca del epitelio de superficie, los típicos ovillos espirales propios del efecto de la progesterona.

Aparecen senos venosos de pared delgada en las cercanías de los vasos espirales, destinados, como se sabe, a favorecer la implantación del huevo en virtud a su comunicación con

las arterias espirales, lugar de donde reciben el suministro energético.

B) Mama : Notable proliferación del conjuntivo paleal periductal por acción de la progesterona. Los conductos excretores mamarios están proliferados.

CASO M-115

Género: Macacus Rhesus.

Medicación y dosis: 425 mg. de Caproato de Hidroxi-progesterona (16 ~~semanas~~ de tratamiento).

Estudio histológico

A) Endometrio : Estructura endometrial poco significativa en cuyas imágenes se aprecia un déficit de desarrollo glandular, con una morfología que no responde a la típica de la acción progestacional. Hay transformación decidual en forma de nódulos no existiendo de tipo universal.

B) Mama : Conductos excretores proliferados de superficie muy recortada, en torno a las cuales se evidencia el tejido conjuntivo paleal en proliferación más discreta. El epitelio que recubre la mama está adelgazado y constituido por 4 ó 5 hileras de células.

CASOS EN CONDICIONES BASALES: M-121 y M-122

Estudio histológico

A) Endometrio : Poco proliferado haciendo contraste con los descritos. Mucosa muy baja pero activa que origina pequeñas formaciones papilares recubiertas por epitelios y estroma citógeno.

B) Mama : Nótese la diferencia que existe en los elementos que componen la mama normal: epitelio, glándulas y ductus en contraste con aquellos que han sido suministrados con estrógenos.

IV· ICONOGRAFIA

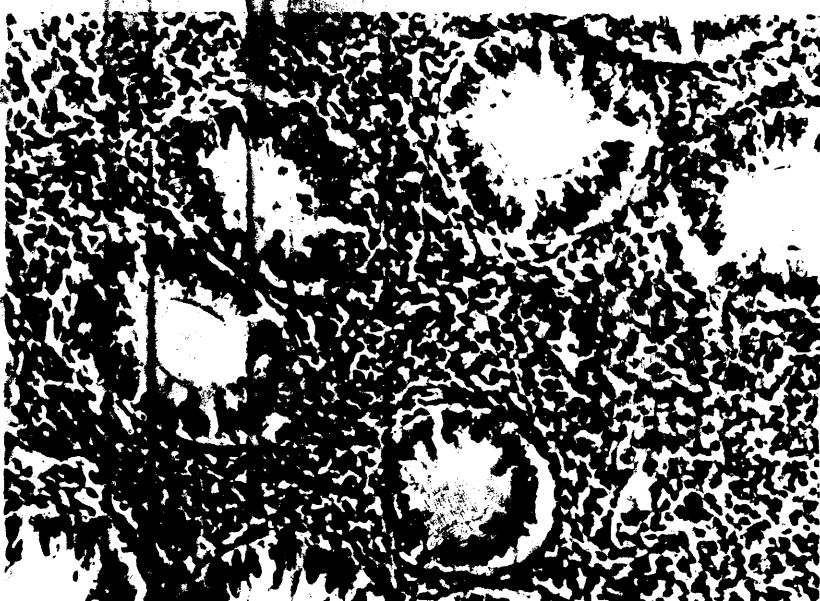
M - 95

Macacus Rhesus

4 mg. Valerianato de Estradiol

- 1^o. - Imagen a lupa de una hiperplasia glandular difusa. Se evidencia gran desarrollo del sistema glandular y estroma citógeno. La flecha indica una formación polipoidea.
- 2^o. - Detalle a mayor aumento donde se reflejan el epitelio de revestimiento y el componente glandular, con elementos practicamente iguales, rectilíneos y bien ordenados.
- 3^o. - Glándulas a aumentos de 6,3 X, con núcleos distribuidos en forma pseudoestratificadas y vacuolas subnucleares. Obsérvese la riqueza celular del estroma.

CAS M-95



M - 90

Erythrocebus Patas

5 mg. Valerianato de Estradiol

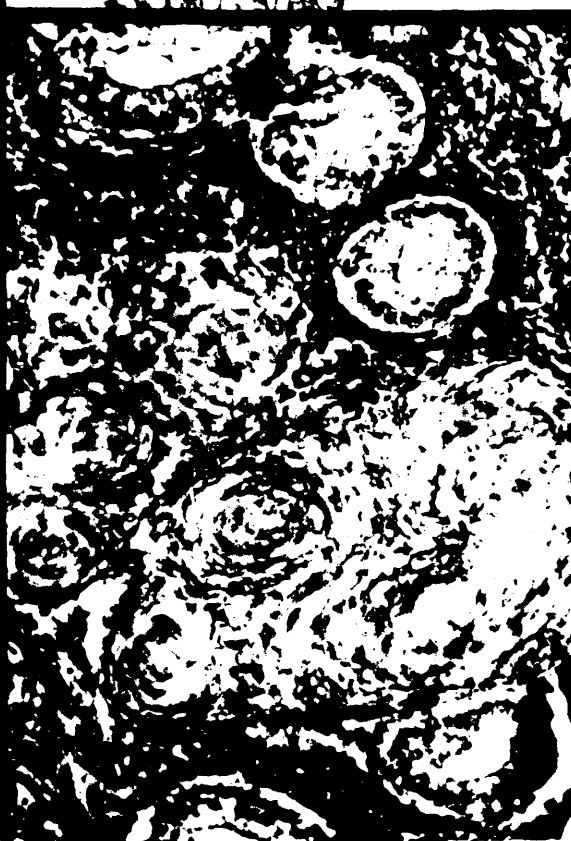
- 1^o. - Panorámica del endometrio en donde se observa gran proliferación adenomatosa del sistema glandular, cuyos elementos se encuentran adosados unos a los otros, con disminución del estroma citógeno. En la capa basal se encuentran vasos espirales muy proliferados.
- 2^o. - Zona de endometrio a mayor aumento, donde se visualizan glándulas, estroma citógeno y vasos.
- 3^o. - Detalle de unas glándulas a 16 X aumento. Se aprecian con precisión, núcleos a distinta altura, con vacuolas en polo basal y mundial (señalados con flecha).
- 4^o. - Vasos espirales a gran aumento.

CASO M-90

1



2



3

4

M - 90

Erythrocebus Patas

5 mg. Valerianato de Estradiol

1º, - Corte transversal de la mama mostrando gran proliferación del epitelio de superficie, a modo de digitaciones profundas. La flecha indica imagen de displasia grave del epitelio con leucoplasia.

2º, - Imagen anterior a mayor aumento, donde se visualiza la hiperplasia de las células basales, cuyo espesor está comprendido entre las flechas.

3º y 4º, - Formaciones lobulillares proliferadas a distintos aumentos.

CASO M-90

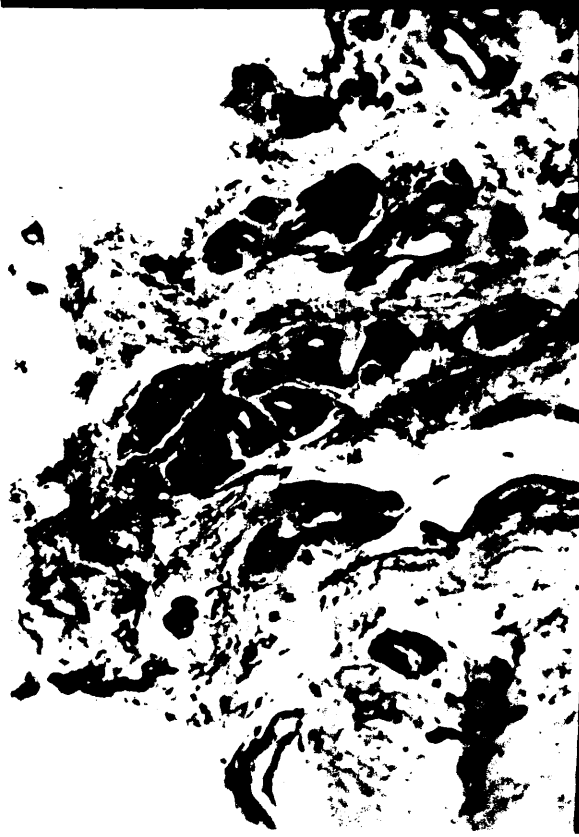
1



2



3



4



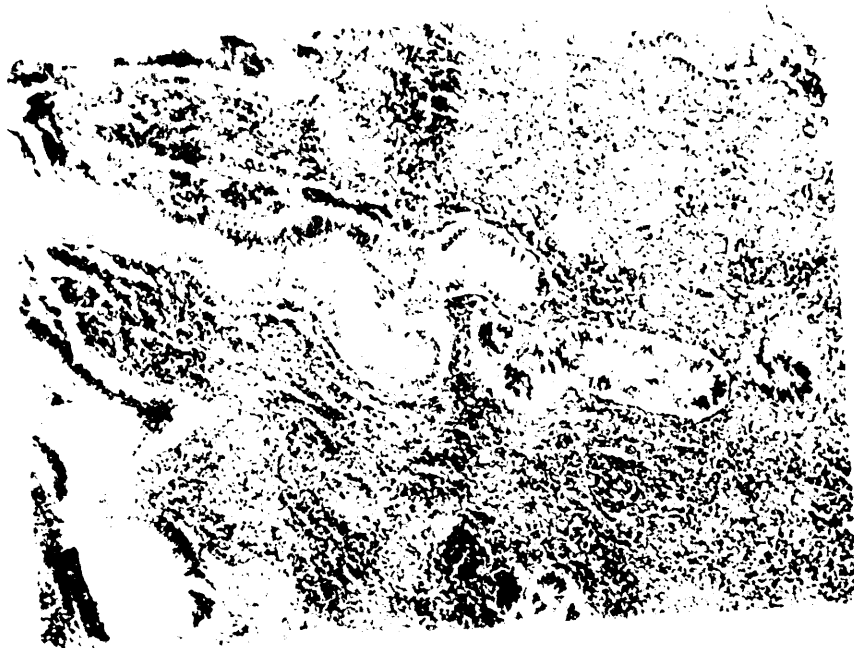
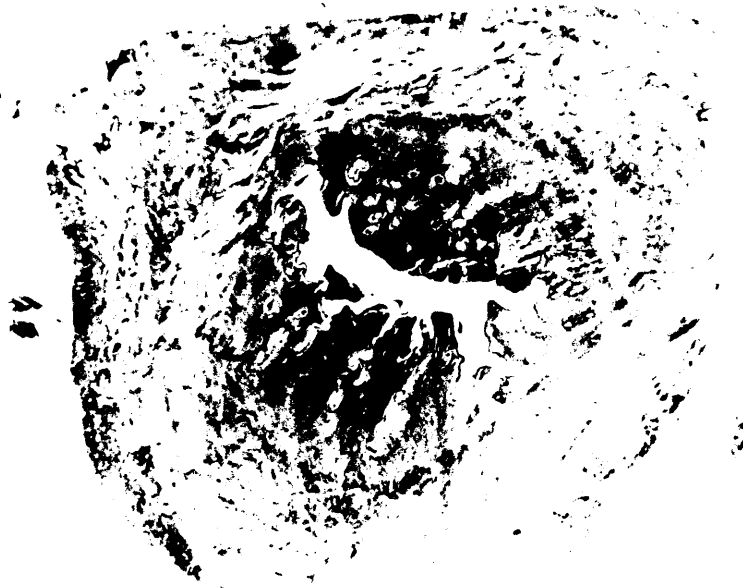
M - 96

Macacus Rhesus

5 mg. Valerianato de Estradiol

- 1°. - Panorámica de un corte transversal de útero con engrosamiento del miometrio y discreta proliferación endometrial. El contorno de la luz uterina es muy recortado con formaciones polipoideas.
- 2°. - Excrecencias políposas de la superficie endometrial y glándulas adyacentes a un aumento de 2,5 X.
- 3°. - Detalle de una glándula, en cuyo epitelio aparecen vacuolas en ambos polos celulares. Estroma citógeno denso y compacto.

CASO M-96



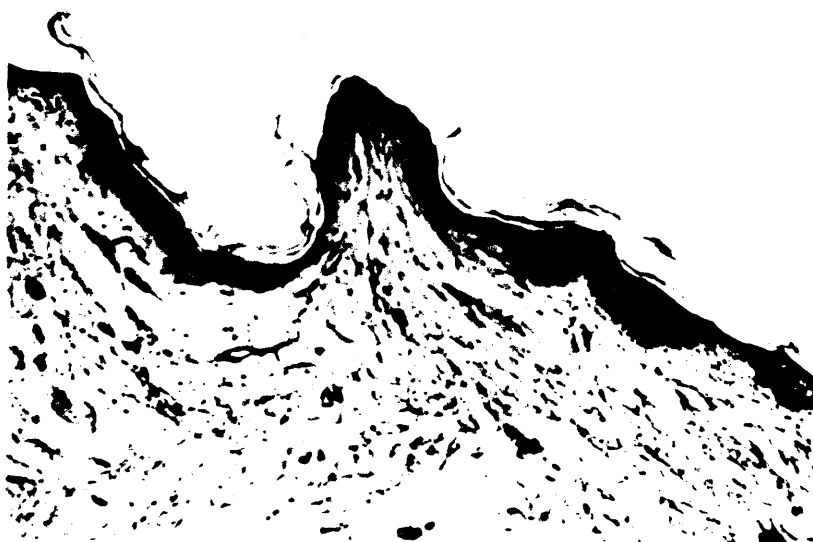
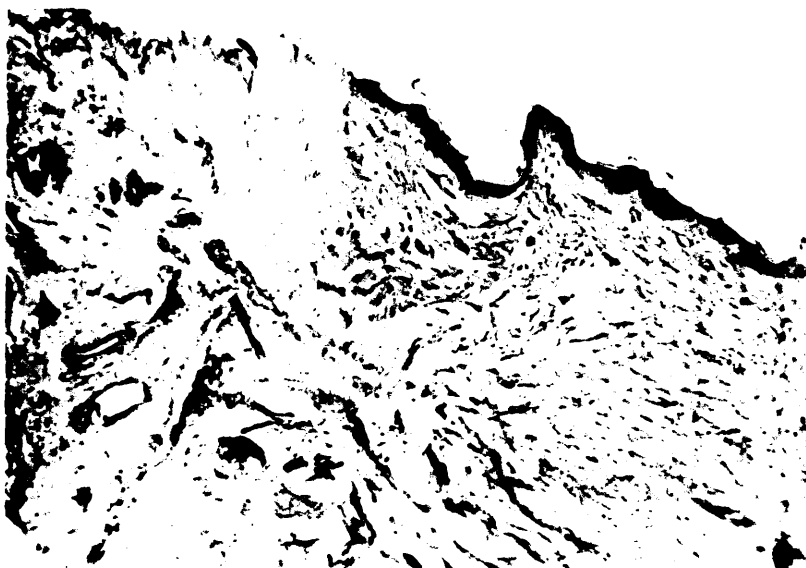
M - 96

Macacus Rhesus

5 mg. Valerianato de Estradiol

- 1^o. - Sección del parénquima mamario, mostrando proliferación de sus componentes. Se ven algunos conductos excretores aislados y un epitelio de superficie adelgazado.
- 2^o. - Imagen del epitelio que recubre la mama, con escasos estratos celulares bien ordenados.
- 3^o. - Ductus excretores poco proliferados.

CASO M-96



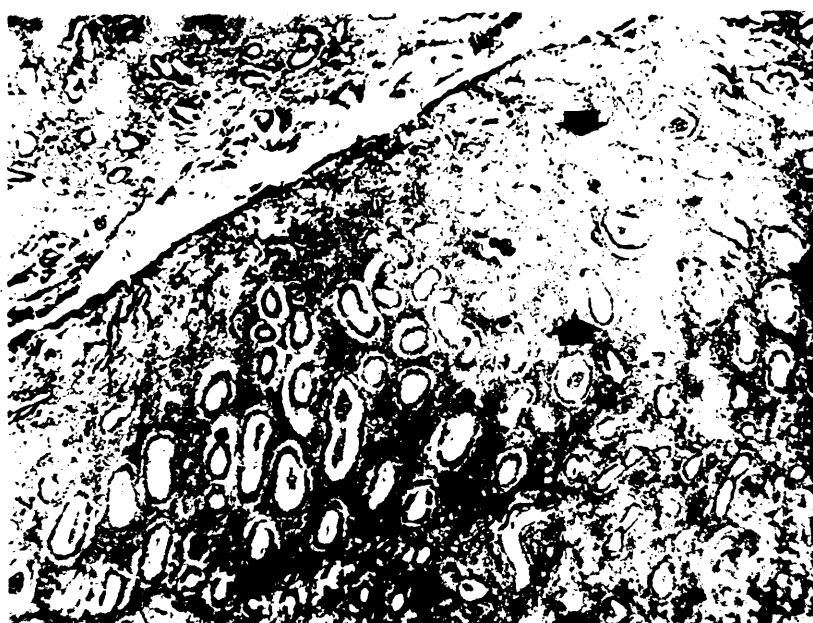
M - 91

Erythrocebus Patas

6 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Corte transversal del útero, fotografiado a lupa, en el que se observa el miometrio (m) cerciendo la mucosa endometrial (c) proliferada.
- 2º. - Hiperplasia glandular, correspondiente a otra preparación del mismo caso, en donde se ven numerosas glándulas rectilíneas, separadas por un estroma celular denso, alternando con zonas edematosas (zona más clara delimitada con flechas).
- 3º. - Detalle a gran aumento de las vacuolas subnucleares, localizadas en el epitelio de superficie y en el glandular. Obsérvese el producto de secreción (s) que existe en los espacios interglandulares.

CASO M-91



M - 94

Erythrocebus Patas

8 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Panorámica de una hiperplasia glandular quística e hipertrofia de la capa muscular.
- 2º. - Imagen a mayor aumento de la preparación anterior, mostrando áreas de edema y estroma compacto.
- 3º. - y 4º. - Zona de epitelio superficial y glándulas adyacentes que evidencian el escaso desarrollo vacuolar y las áreas adenomatosas del estroma citógeno, con producto de secreción.

CASO M-94

1



2



3



4

M r 101

Erythrocebus Patas

8 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Hiperplasia glandular quística, tipo SCHRÖEDER, donde se ven muy desarrollados los tres componentes estructurales del endometrio: glándulas, estroma, vasos. Las flechas indican los cúmulos de vasos espirales.
- 2º. - Fotografía a mayor aumento (2,5 X) de la imagen anterior.
- 3º. - Corresponde a las mismas imágenes anteriores en donde se detallan el distinto calibre - glandular, adoptando la forma de "queso suizo". Obsérvese la morfología del epitelio - glandular y la densidad del estroma citógeno.
- 4º. - Representa las diferencias de densidad del estroma, tal y como ocurre en las hiperplasias descritas por SCHRÖEDER. En (c) el estroma citógeno es de tipo compacto, mientras en (e) es de características edematosas.

CASO M-101

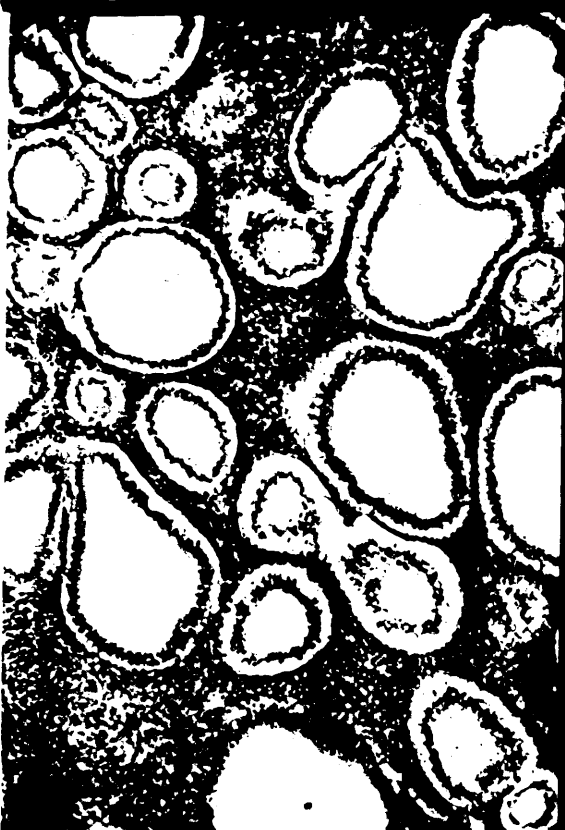
1



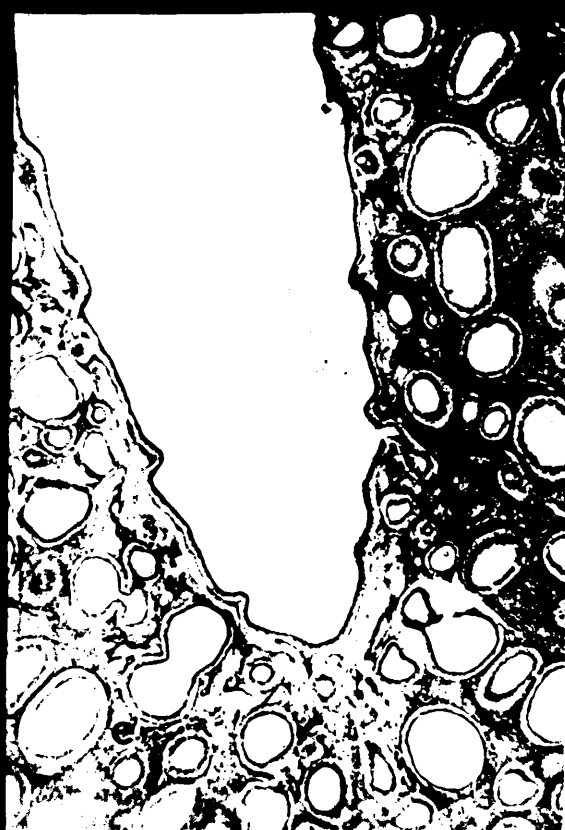
2



3



4



M - 101

Erythrocebus Patas

8 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Sección de la mama en cuyas imágenes aparecen conductos excretores dilatados, y un epitelio de superficie ligeramente proliferado.
- 2º. - Epitelio que recubre la mama con hiperplasia de las células basales formando digitaciones.
- 3º. - Zona de parénquima visualizando ductus dilatados y acúmulos glandulares.

CASO M-101



M - 111

Erythrocebus Patas

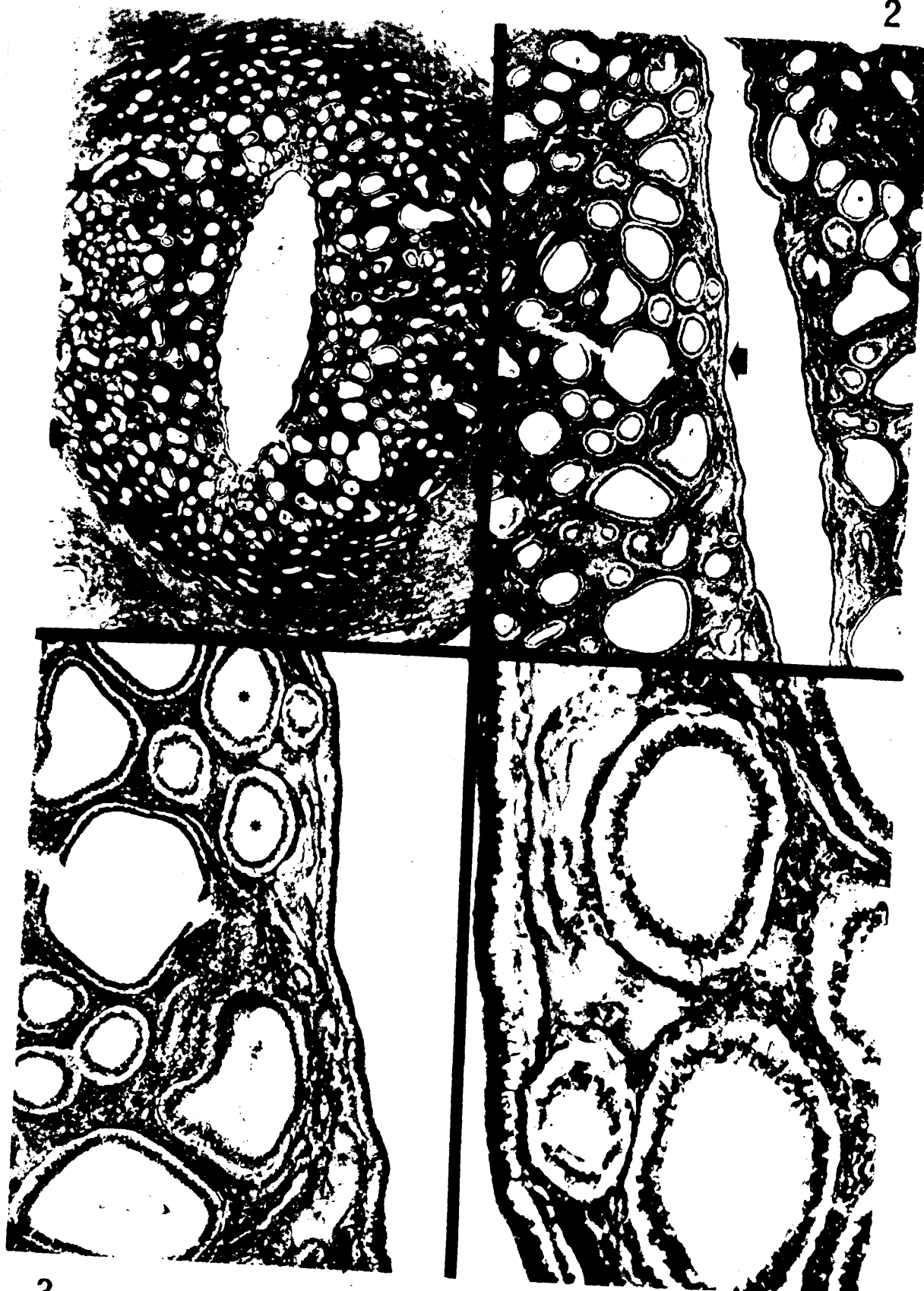
8 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Panorámica de un corte transversal de útero, donde se aprecia un endometrio engrosado con imágenes que remedan la hiperplasia glandular quística de SCHRÖEDER.
- 2º. - Distinta panorámica endometrial, correspondiente a otro corte del mismo caso, donde se pone de manifiesto las características de un estroma denso y celular repleto de glándulas de distinto calibre.
- 3º. - Pertenece a la preparación anterior, a la zona señalada con flecha, a un aumento de 6,5 X.
- 4º. - Detalle glandular de las imágenes anteriores señaladas con asterisco. Se observan perfectamente tanto el epitelio glandular como el de superficie con sus núcleos hipercromáticos a distintos niveles y vacuolas subnucleares. En los espacios interglandulares - aparece producto de secreción.

CASO M-111

1

2



3

4

M - 111

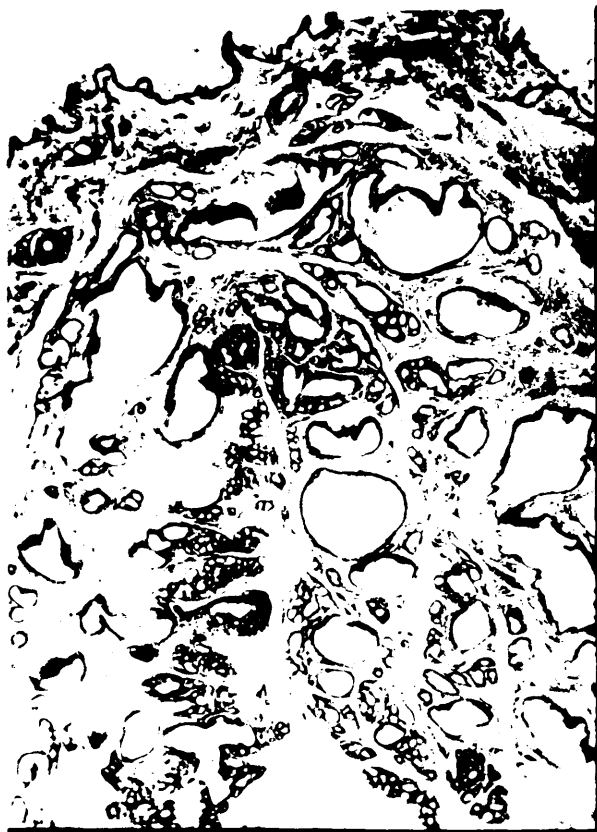
Erythrocebus Patas

8 mg. Valerianato de Estradiol

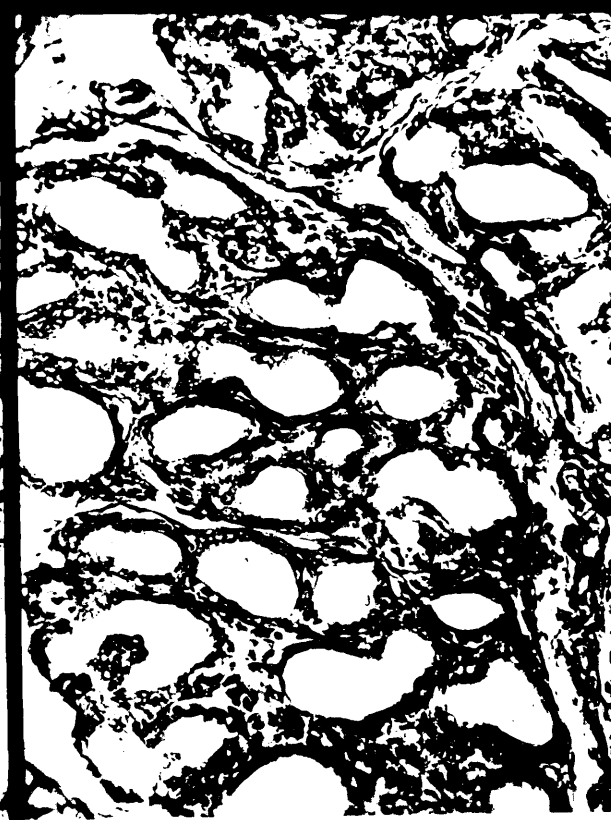
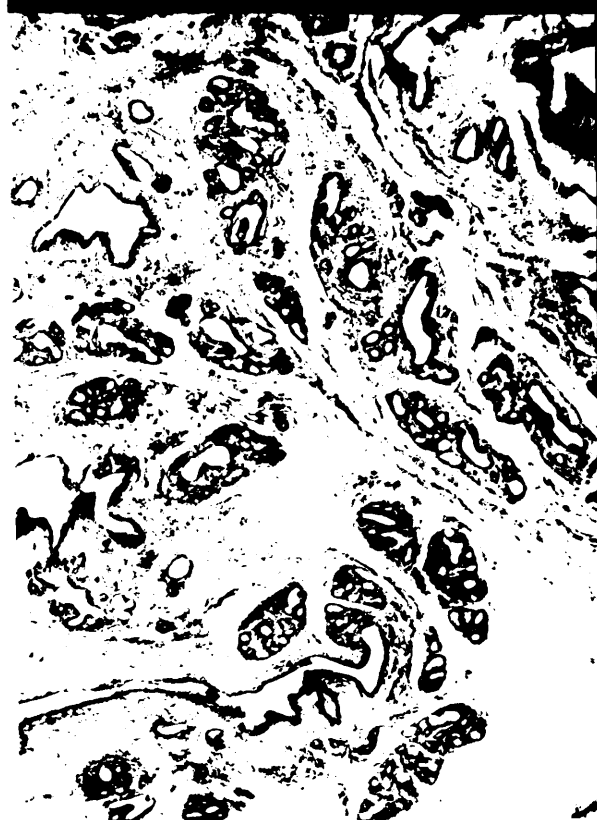
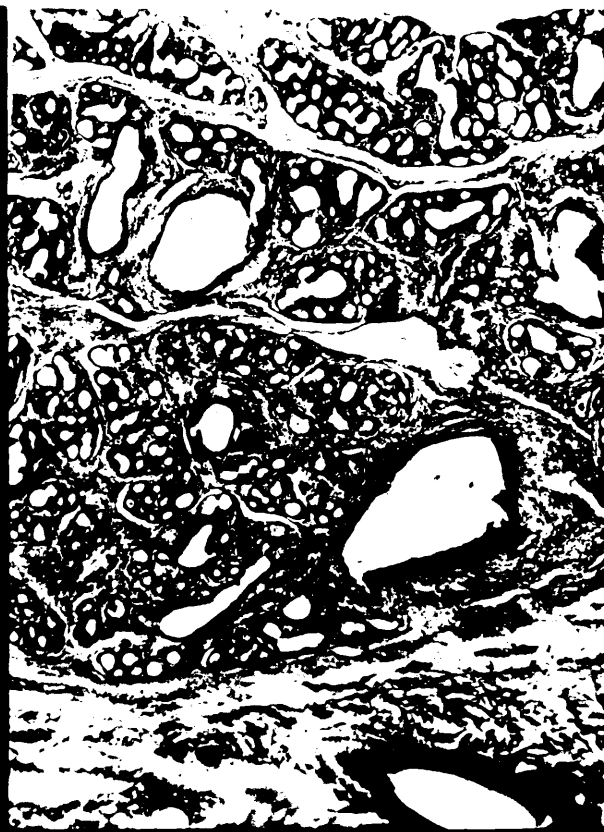
- 1º. - Imagen panorámica de una mastopatía quística con proliferación en forma adenomatosa y numerosos conductos excretores dilatados y quistificados, en algunos de los cuales existe formaciones papilares intraluminales.
- 2º. - Distinto campo de la misma preparación mostrando la reduplicación y proliferación glandular lobulillar.
- 3º y 4º. - Representación a distintos aumentos de la hiperplasia lobulillar, delimitados por un estroma colágeno fibroso.

CASO M-111

1



2



3

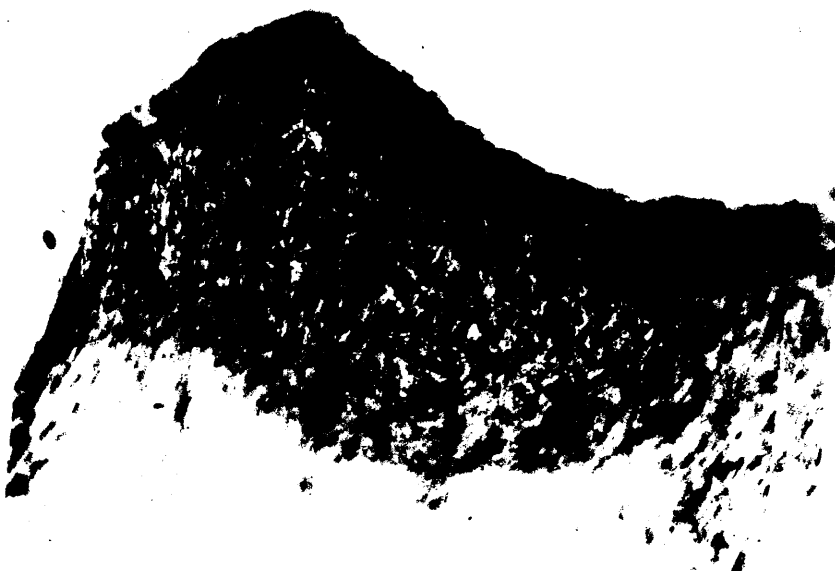
4

M- 111

(continuación del caso anterior)

- 1^o. - Imagen de ductus dilatados y quistificados, uno de ellos mostrando proliferación del epitelio que los tapiza. El tejido epitelial de superficie se encuentra adelgazado.
- 2^o. - Corte a distintos niveles (a, b y c) de un conducto excretor dilatado. Obsérvese en (a) la formación papilar intraluminal con metaplasia. Por las características del epitelio se le encuadró dentro de las displasias graves.
- 3^o. - La formación papilar a mayor aumento, donde se observan núcleos muy cromáticos.

CASO M-111



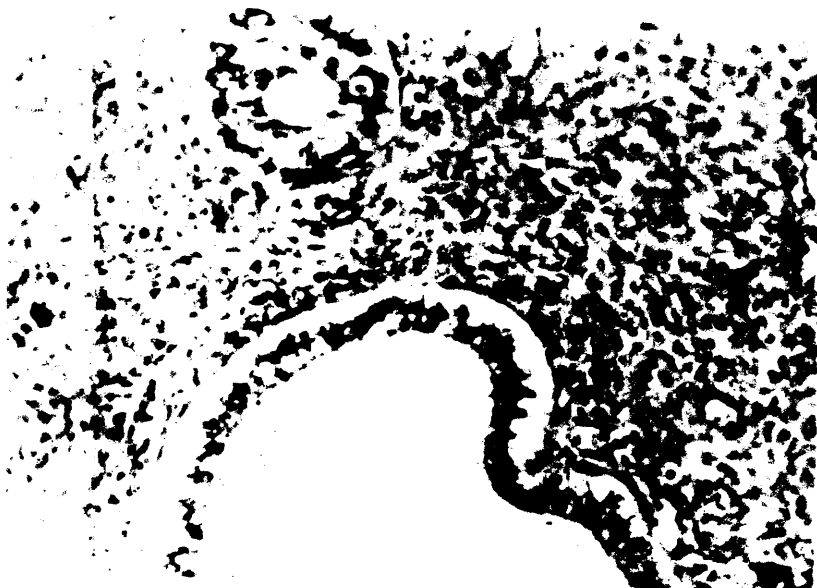
M - 97

Macacus Rhesus

9 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Endometrio fotografiado con lupa, cuya mucosa se encuentra muy engrosada y repleta de numerosas glándulas de pequeño calibre, adoptando la estructura de la hiperplasia glandular difusa.
- 2º. - Imagen a un aumento de 6,3 X, que refleja el epitelio de revestimiento de la luz endometrial y algunas formaciones glandulares contiguas.
- 3º. - Obsérvese la secreción vacuolar del epitelio de superficie, con eliminación del producto a la luz de la cavidad uterina. El estroma es denso y compacto.

CASO M-97



Macacus Rhesus

10 mg. Valerianato de Estradiol

1º. - Imagen panorámica de un endometrio con hiperplasia glandular quística tipo SCHRÖEDER.

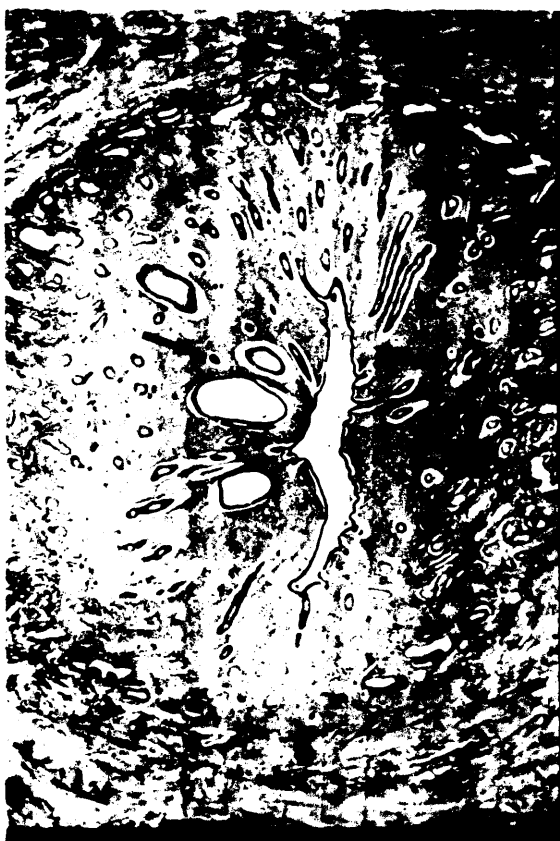
Obsérvese zonas claras con otras mas oscuras, equivalentes a áreas edematosas y densas respectivamente.

2º y 3º. - Distintos campos de la fotografía anterior (correspondientes a los señalados con flechas), donde se muestran la morfología del componente glandular. En la foto nº 3, se aprecia con más precisión las áreas de estroma denso (d) y edematoso (e).

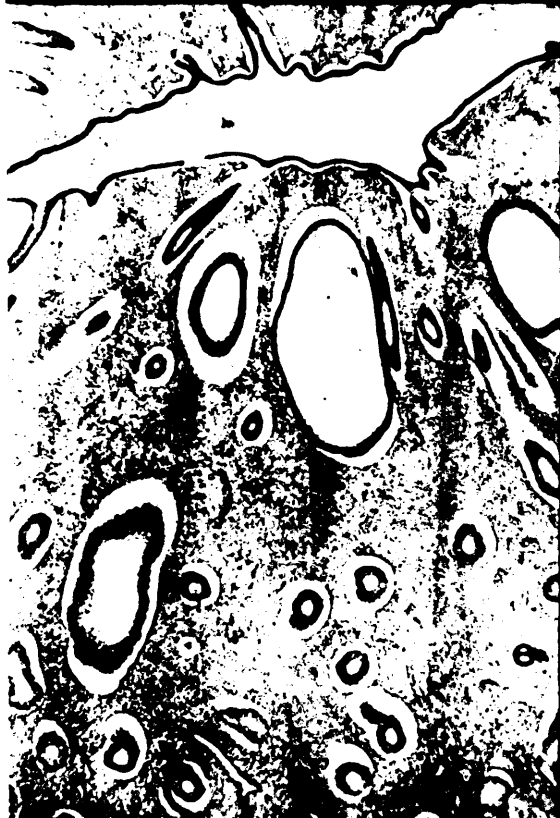
4º. - Endocervix : Hendiduras de FLHÜMANN. Típica tunelización de la mucosa endocervical proliferada con secreción en la luz glandular.

CASO M-98

1



2



3

4

M - 98

Macacus Rhesus

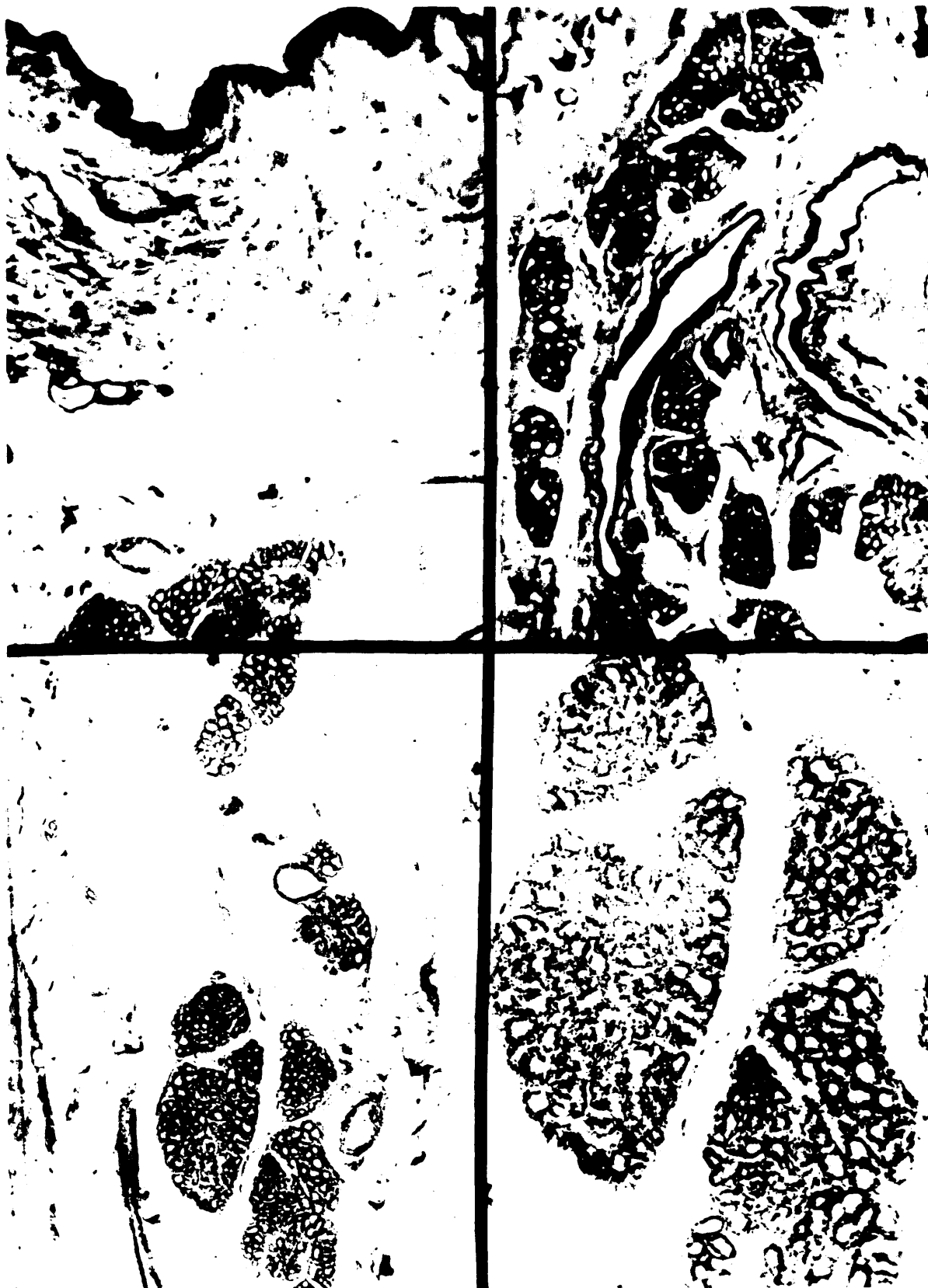
10 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Sección transversal de la mama donde se visualiza el epitelio de superficie, ligeramente engrosado, en pequeñas digitaciones a expensas de la proliferación de células basales.
- 2º. - Incremento del desarrollo glandular mamario con formaciones lobulillares hipertróficas.
Conductos excretores dilatados y tapizados por un epitelio metaplasia escamoso.
- 3º y 4º. - Imágenes de la proliferación lobulillares-acinosas.

CASO M-98

1

2



4

M - 113

Erythrocebus Patas

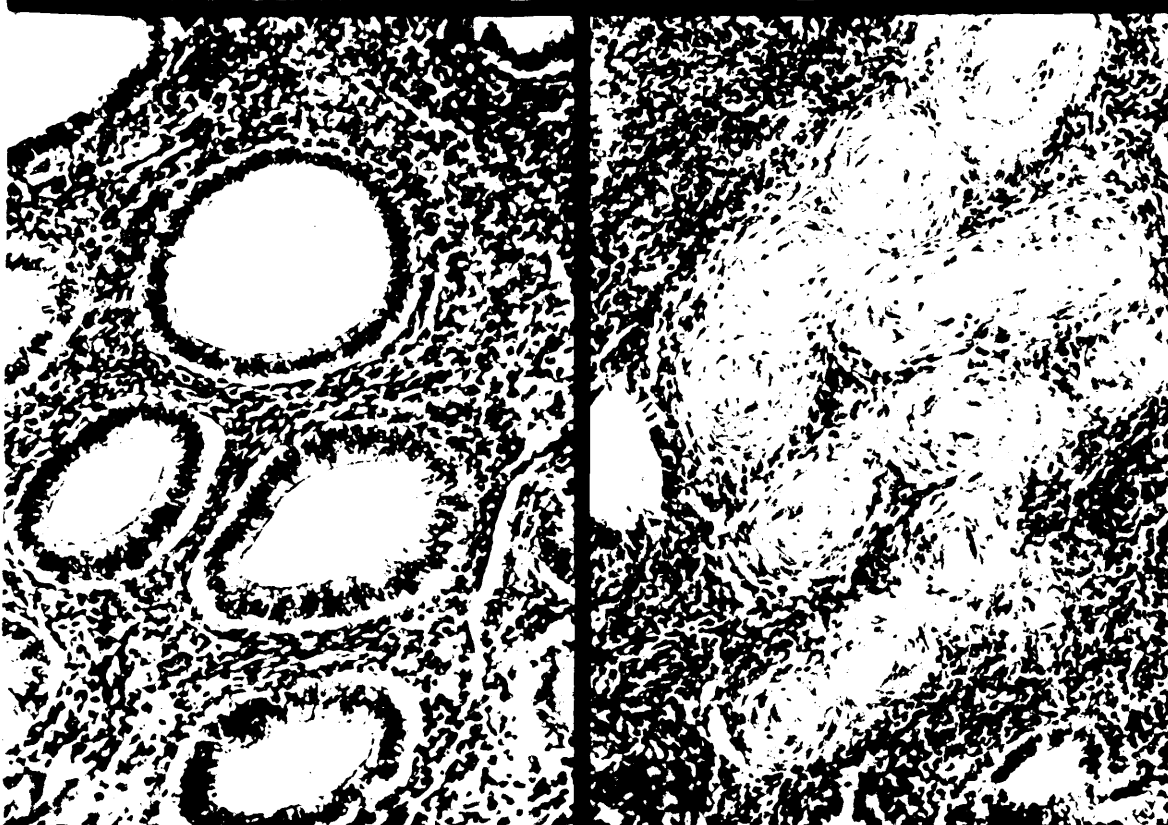
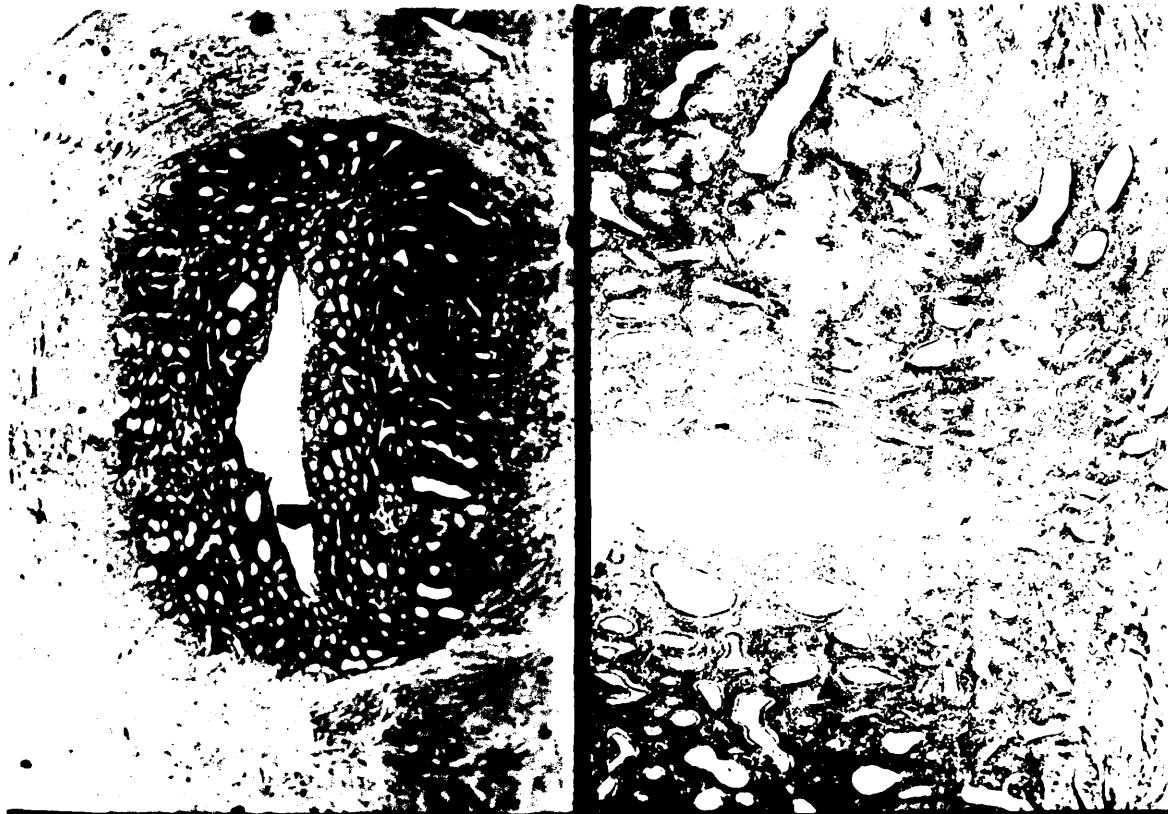
12 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Panorámica de un corte de útero (fotografiado a lupa) apreciándose gruesa capa miometrial en torno a una proliferación hiperplásica del endometrio. Con detalle y de un modo muy nítido se observa todos los componentes de la mucosa: glándulas, estroma y vasos.
- 2º. - Imagen a un aumento de 6,3 X de la zona marcada con flecha en la fotografía anterior.
- 3º. - Detalle a 16 aumentos del aparato glandular y el componente estromático.
- 4º. - Vasos espirales. La pared del vaso dispone sus tunicas en forma concéntrica, recordando la morfología de las coles de Bruselas.

CASO M-113

1

2



4

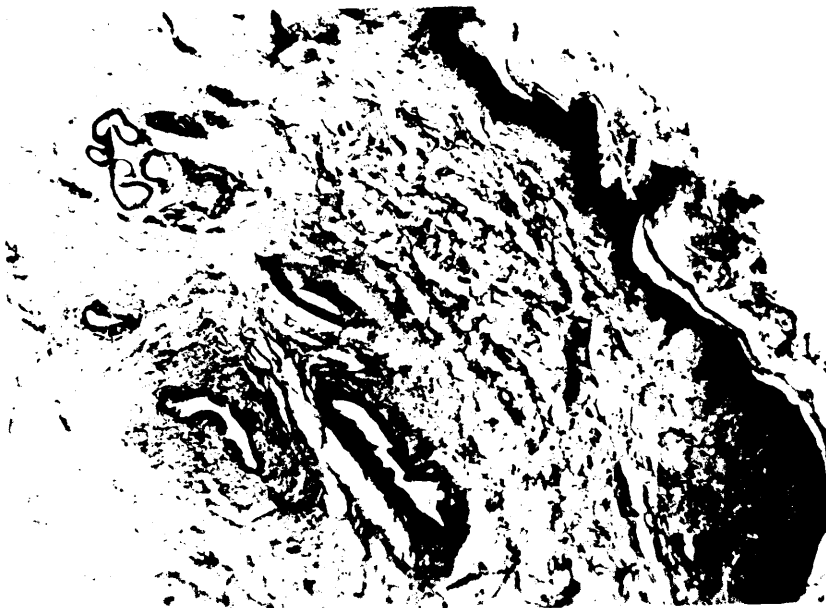
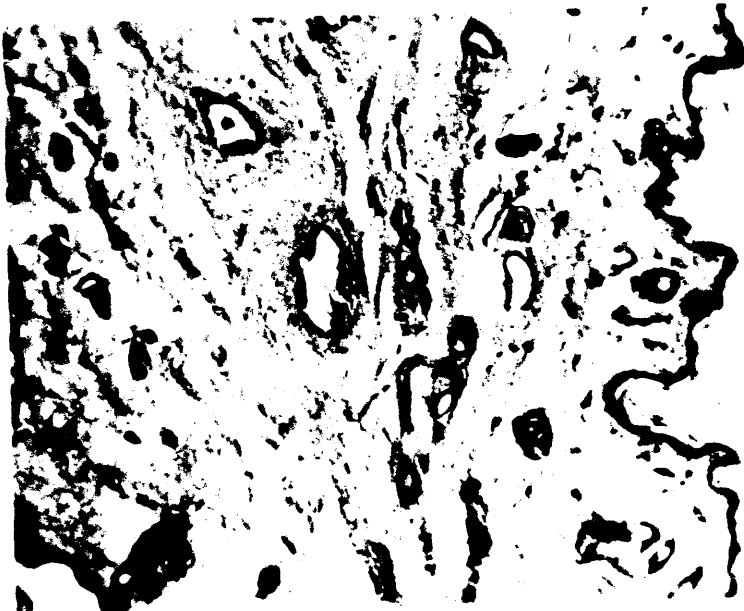
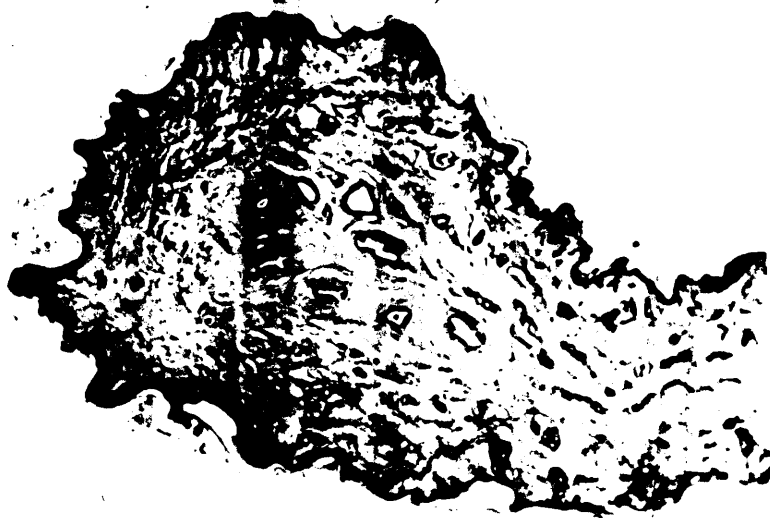
M - 113

Erythrocebus Patas

12 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Fotografía panorámica de un corte de mama, cuyo parénquima se ve ligeramente hipertrofiado.
- 2º. - Reproducción de la imagen anterior para demostrar el escaso desarrollo glandular y ductal.
- 3º. - Zona de epitelio de superficie discretamente hiperplasiado con algunas digitaciones.

CASO M-113



M - 93

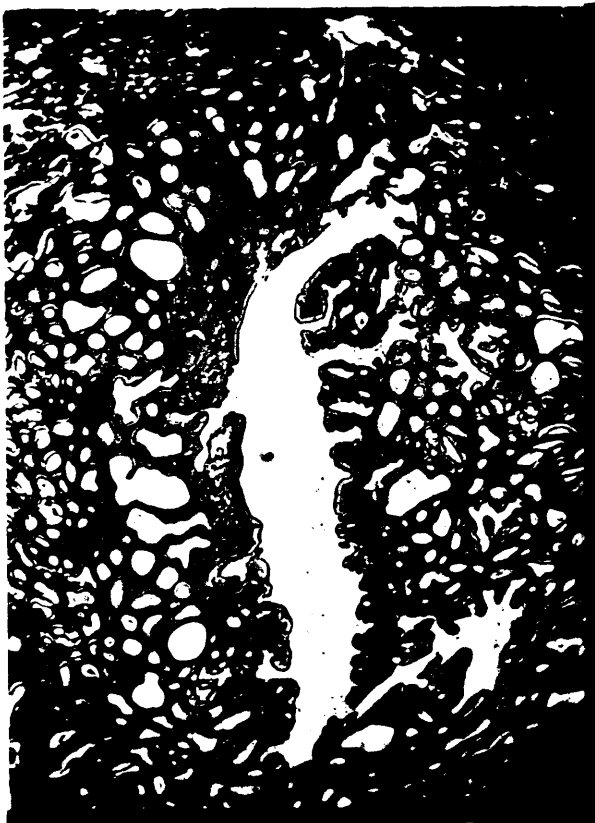
Erythrocebus Patas

14 mg. Valerianato de Estradiol

- 1^o. - Imagen de una proliferación adenomatosa papilar de la mucosa endometrial, con desproporción entre el número de glándulas y el estroma citógeno, predominando las primeras.
- 2^o. - Fotografía selectiva de las formaciones papilares, mostrando una superficie muy recortada y con base de implantación sesil y pediculada.
- 3^o. - Epitelio de superficie con células altas, núcleos muy cromáticos, y gran desarrollo de vacuolas en el polo basal.
- 4^o. - Epitelio glandular mostrando células altas con núcleos a distintas alturas y grandes vacuolas con secreción en la luz glandular.

CASO M-93

1



2



3



4

M - 93

Erythrocebus Patas

14 mg. Valerianato de Estradiol

1º. - Parénquima mamario hiperplásico donde se evidencia un conducto excretor quístico y dilatado. Epitelio de superficie poco proliferado.

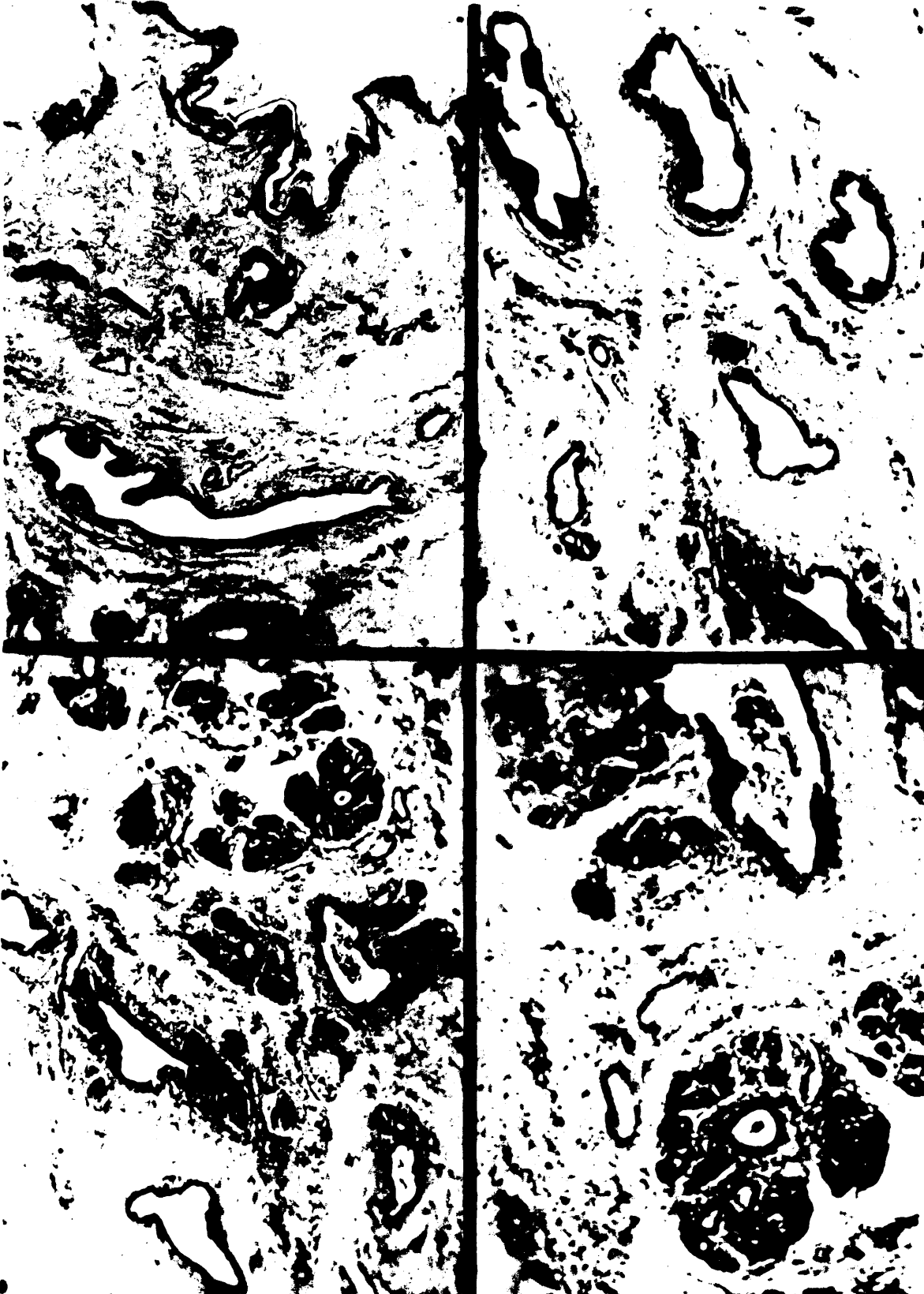
2º. - Imagen de algunos ductus quistificados.

3º. - y 4º. - Notable desarrollo del elemento glandular.

CASO M-93

1

2



3

4

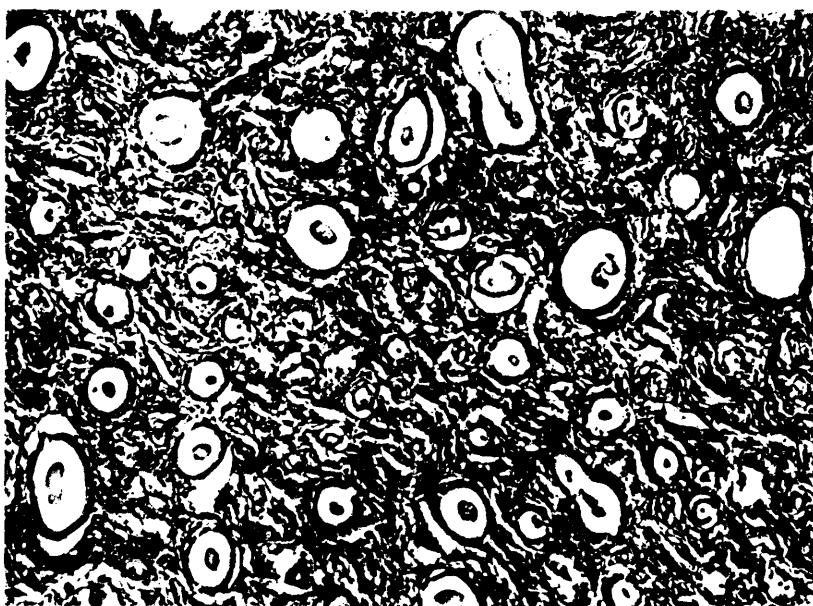
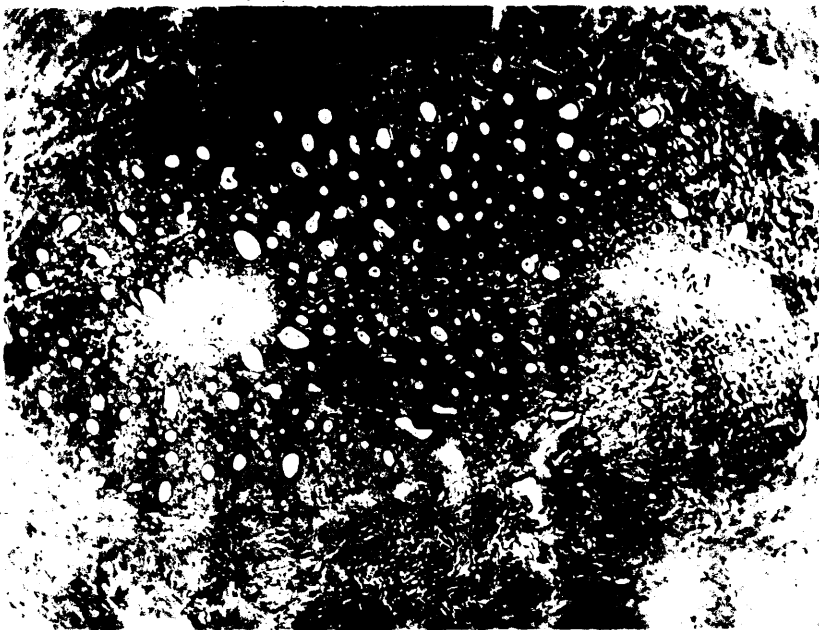
M - 92

Erythrocebus Patas

29 mg. Valerianato de Estradiol

- 1º. - Sección transversal del fundus uterino, mostrando una panorámica de hiperplasia glandular quística, con glándulas rectas de diverso calibre y estroma denso con áreas más laxas.
- 2º. - Elementos glandulares de epitelio bajo con secreción intraluminal. Entre las mallas del estroma se visualizan pequeños cúmulos de vasos espirales.
- 3º. - Detalle del epitelio de revestimiento (er) con vacuolas subnucleares muy evidentes, en comparación con el epitelio glandular (eg) de células bajas y apenas se visualizan vacuolas. Obsérvese diferencias de densidad en algunas zonas del estroma citógeno.

CASO M-92



Erythrocebus Patas

29 mg. Valerianato de Estradiol

- 1^o. - Conductos excretores mamarios quistificados. En A se ve la epidermización por metaplasia del galactóforo con dilatación quística de su luz. En B: metaplasia intraluminal del mismo conducto galactóforo. En C: obstrucción total de la luz de un conducto galactóforo por metaplasia epitelial.
- 2^o. - Imagen a mayor aumento de la zona señalada con A, cuyas flechas indican la epidermización por metaplasia del conducto.
- 3^o. - Corresponde a la imagen B mostrando la proliferación epitelial intraluminal.

CASO M-92

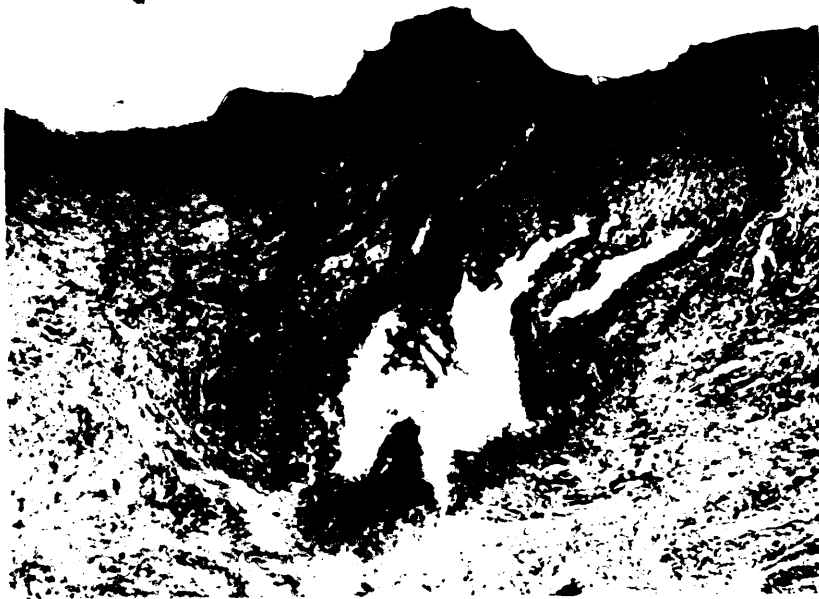


M - 92

(continuación)

- 1^o. - Obsérvese la epidermización por metaplasia con obstrucción total de la luz de un conducto galactóforo, señalado con flecha y correspondiente a la imagen C de la fotografía anterior.
- 2^o. - Proliferación del epitelio escamoso de la piel en la zona correspondiente al pezón y areola mamaria.
- 3^o. - Conducto excretor dilatado y quistificado a aumentos de 16 X.

CASO M-92



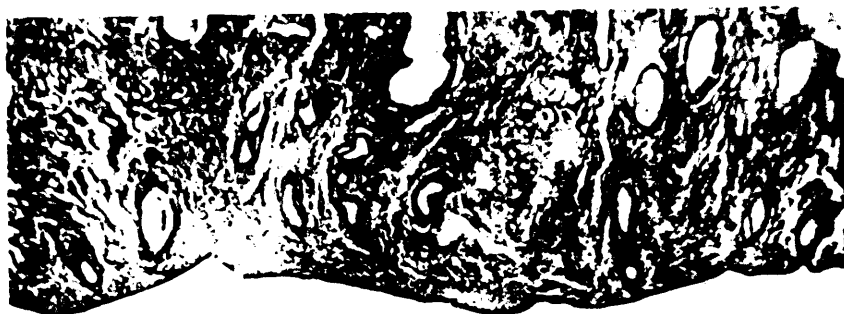
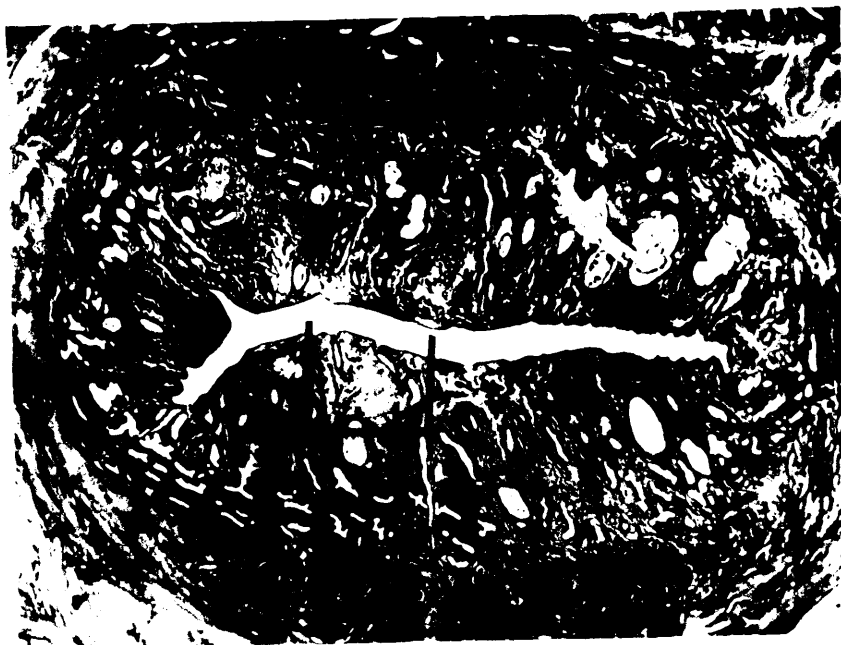
M - 114

Erythrocebus Patas

475 mg. Caproato de Hidroxi-Progesterona

- 1º. - Vista panorámica de un endometrio sometido a la acción de la progesterona, en cuyas imágenes se pone de manifiesto discreto número de glándulas, algunas quísticas y con borde ligeramente festoneados.
- 2º. - Imagen ampliada de la preparación anterior.
- 3º. - Corresponde a la zona marcada con recuadro en la primera foto. Se ve a gran aumento los vasos espirales en la capa funcional (V.e.) y los senos adyacentes (S.V.).

CASO M-114



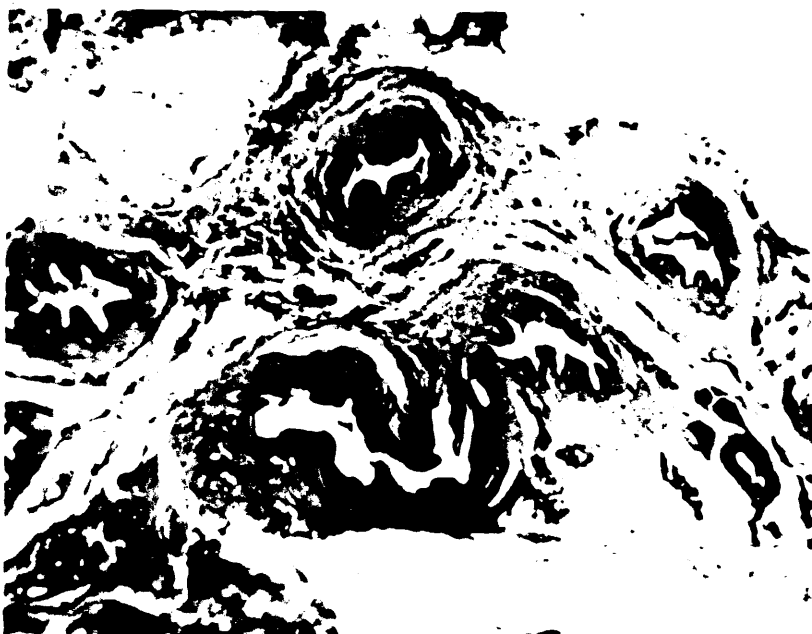
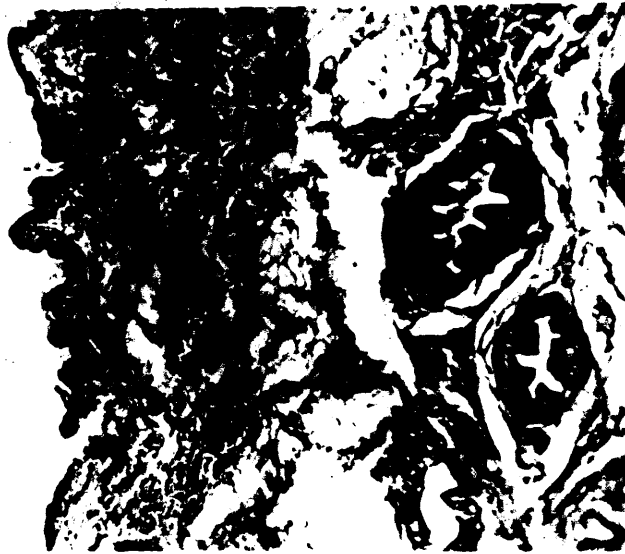
M - 114

Erythrocebus Patas

475 mg. Caproato de Hidroxi-Progesterona

En las tres fotografías, y seleccionando campos distintos, se ven conductos excretores mamararios proliferados, de contornos recortados y rodeados de un aumento del tejido conjuntivo paleal, propio de la acción progestacional. El epitelio de superficie adopta un aspecto normal.

CASO M-114



M - 115

Macacus Rhesus

425 mg. Caproato de Hidroxi-Progesterona

- 1º. - Zona de endometrio en discreto desarrollo glandular, donde se refleja una pequeña transformación decidual (señalada con flecha) en la funcional de la mucosa.
- 2º. - y 3º. - Imágenes del nódulo decidual a distintos tamaños.

CASO M-115



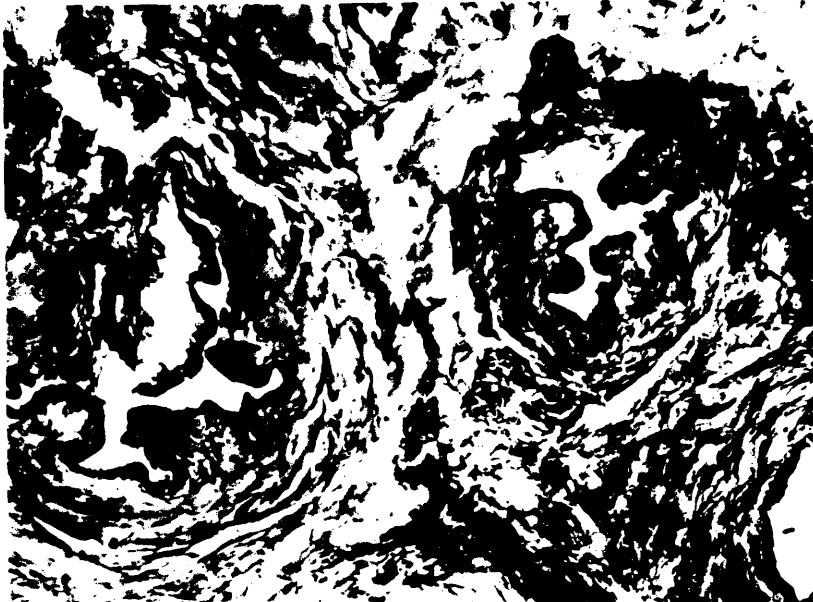
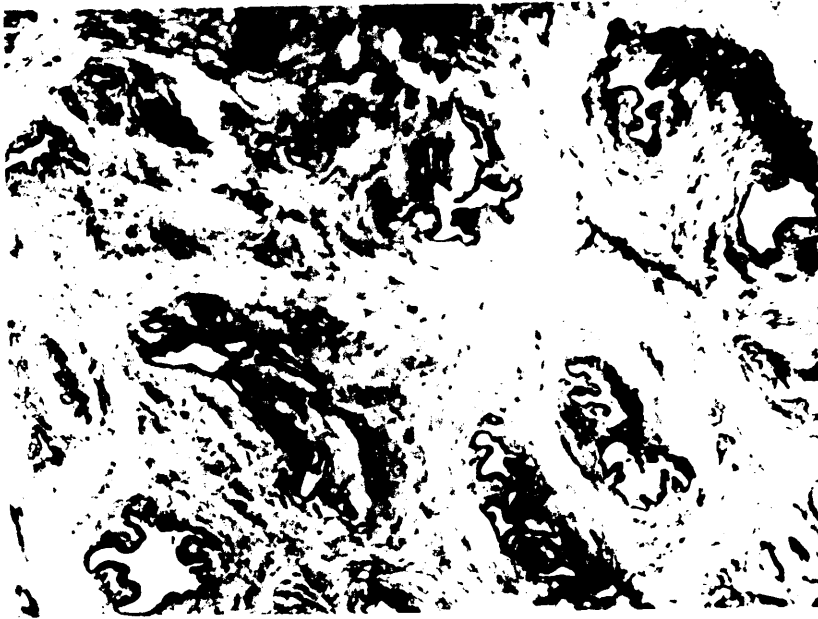
M - 115

Macacus Rhesus

425 mg. Caproato de Hidroxi-Progesterona

- 1º. - Parénquima mamario mostrando proliferación de ductus excretores de superficie festoneada con crecimiento mas discreto del tejido conjuntivo paleal periductal.
- 2º. - Imagen ampliada de conductos excretores mamarios.
- 3º. - Detalle del epitelio que recubre la mama cuyo espesor está adelgazado y formado por varias capas celulares. El estroma que la circunda es de estructura laxa.

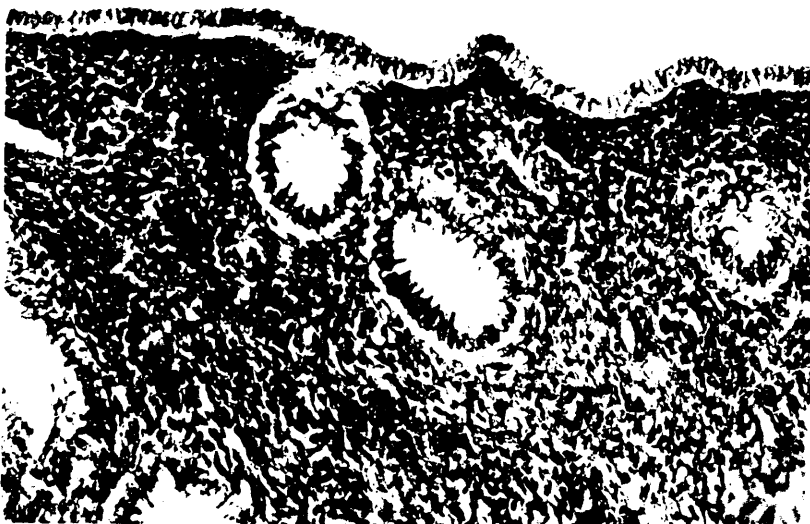
CASO M-115



CASO CONTROL EN CONDICIONES BASALES

Tres imágenes, en diferente ampliación, de un endometrio normal, cuyo aspecto muestra una mucosa baja con un contorno festoneado que origina pequeñas formaciones papilares.

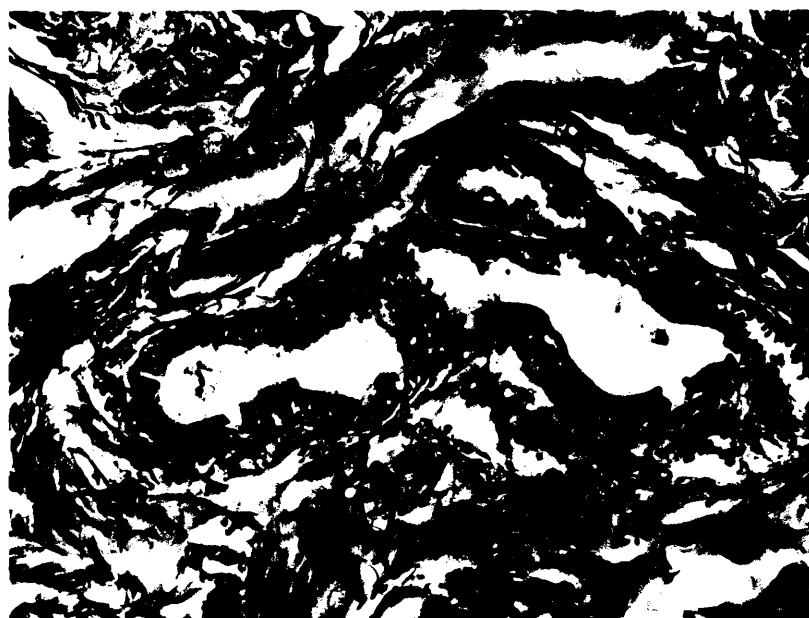
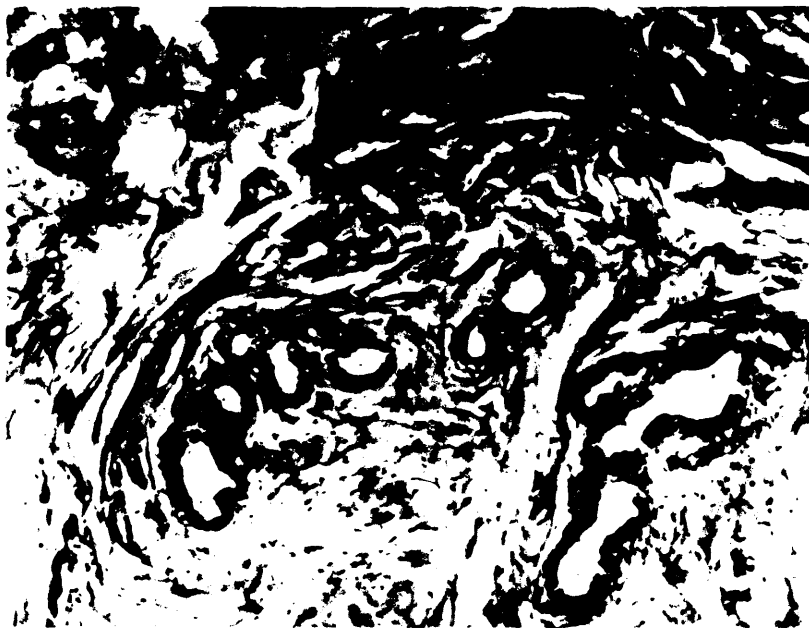
CASOS M-121 y 122

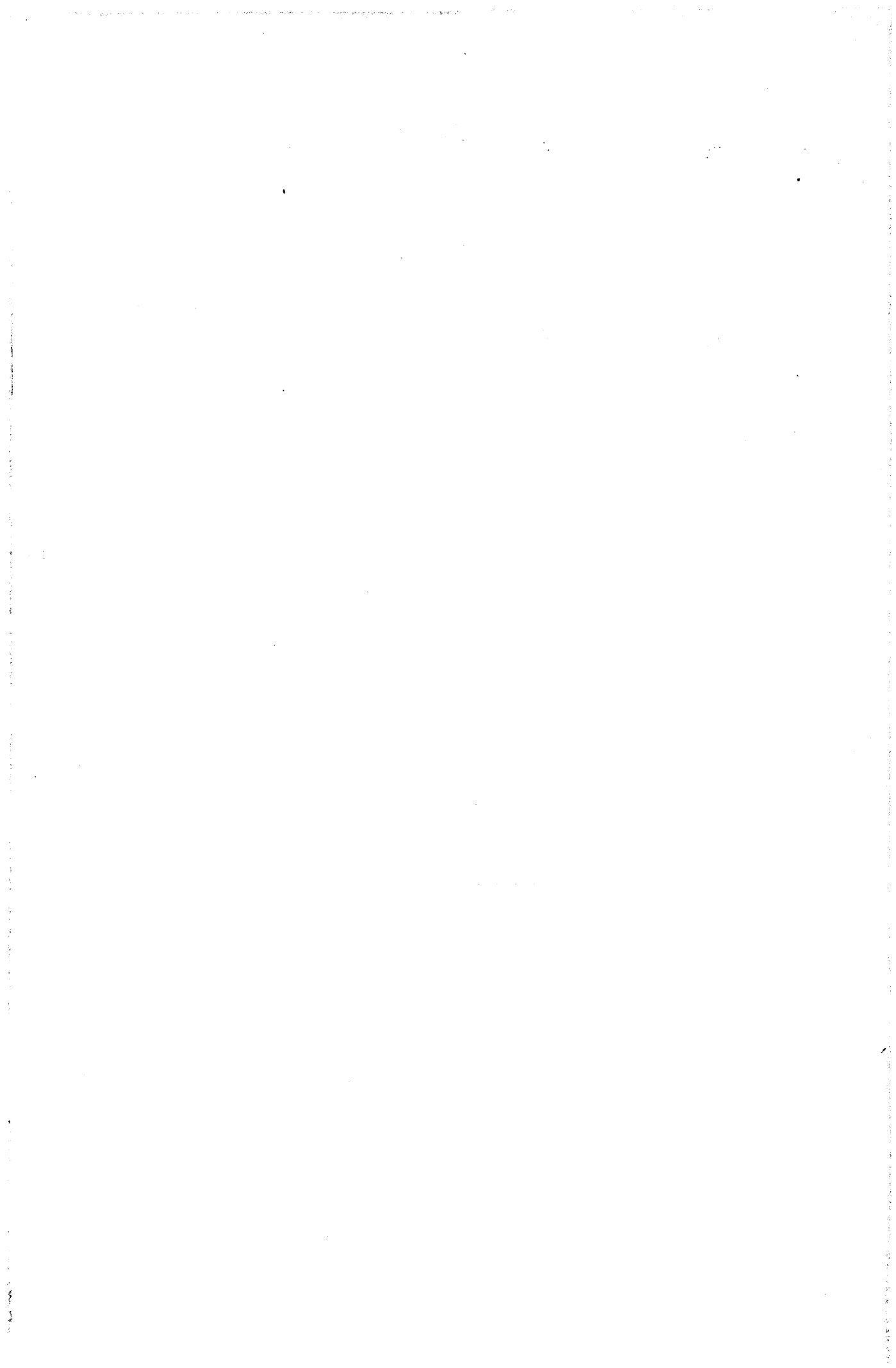


CASO CONTROL EN CONDICIONES NORMALES

Aspecto morfológico de una mama normal, evidenciando el epitelio de superficie, estroma, y algunos ductus.

CASOS M-121 y 122





V· COMENTARIOS

COMENTARIOS

En repetidas ocasiones y a lo largo de muchos años, se ha venido demostrando la dependencia del tracto reproductivo a las hormonas ováricas, confirmándose que tras la ablación quirúrgica de las gónadas se producía una profunda atrofia del sistema genital, con atrofia progresiva de los órganos que la componen. Por muy llamativos que estos efectos puedan parecer, es igualmente elocuente el comprobar que estas estructuras pueden ser vueltas a su normalidad mediante la administración de hormonas ováricas.

Efectivamente, nosotros, en los resultados obtenidos, hemos observado, una vez más, la relación de dependencia que existe entre la hormona ovárica y los efectos más inmediatos que se manifiestan en el tracto genital.

Se ha demostrado que el efecto estrogénico del preparado de estradiol, sobre el miometrio y endometrio, ha sido reflejado en su cualidad preferentemente proliferativa, mostrada tanto por un incremento del órgano, como por la patología inducida en sus componentes estructurales. Asimismo un hecho bien comprobado en los primates, es la acción de estos esteroides sobre la piel sexual, traducándose la acción estrogénica en fenómenos de turgencia y enrojeci-

miento, signos que han sido extraordinariamente ostensibles en los animales de experimentación que hemos utilizado. Con anterioridad, se ha comprobado estos mismos hechos en diversas clases de animales.

HISAW (136) demostró, que la inyección diaria, a monas, de un estrógeno en dosis equivalentes a 1.000 U I, o más, durante diez días, podía volver a su aspecto inicial el útero y vagina, en condiciones comparables al comienzo de la fase folicular de un ciclo menstrual. Sin embargo no ocurría lo mismo, si a una mona castrada, o similar, se sometía a una dosis diaria de 1 ó 2 mg. de progesterona durante el mismo período de tiempo, dado que en estas condiciones, a lo sumo, se observaba un pequeño cambio en el tamaño de los órganos reproductivos. Estos hechos son confirmados por nosotros, considerando que la diferencia de efectos entre estrógenos y progesterona a nivel endometrial se hace patente. Los casos M-114 y M-115 tratados con Caproato de Hidroxi-progesterona en altas dosis han logrado inducir un grado de proliferación uterina, no comparable al desarrollado por su hormona antagónica, lo que demuestra que la progesterona, por sí sola, desmerece en esta cualidad, puesto que es discretamente trófica y por tanto es ineficaz cuando se administra sola. A lo sumo, la progesterona puede mantener en activo, el crecimiento efectuado por los estrógenos, cuando la administración de ambas hormonas es simultánea (HISAW) (136). Cabría mediar en esta situación, el pensamiento de KONISHI y colb. (162) que sugieren, que los estrógenos pudieran ser un factor iniciador de la proliferación, mientras que la progesterona se la podría considerar como un factor de la diferenciación, dado que su actuación se realizaría mediante el acoplamiento con el estrógeno.

Sin embargo, en cuanto a efecto típico prostestacional, tan solo, hemos visto una reacción decidual discreta, que pone en tela de juicio, la falta de preparación previa del endometrio por los estrógenos.

La serie de experiencias realizadas sobre el mecanismo de las hormonas estrógenicas a

nivel celular, han demostrado las modificaciones, en virtud de las cuales los efectores estrogénicos originan su crecimiento. Un aumento del flujo sanguíneo asociado a una mayor captación de agua, electrolitos y aminoácidos, así como el incremento de la síntesis protéica y la fijación de nucleótidos precursores del R. N. A., junto a otros procesos bioquímicos, actuarían a tenor de este incremento tisular, por lo que suponemos han sido puestos en marcha en los animales de ensayo, a deducir por las respuestas evidenciadas en su análisis anatomopatológico. Creemos pertinente esta deducción amparándonos en los estudios biológicos de diversos investigadores que han sabido relacionar todas las modificaciones bioquímicas con los procesos habituales de crecimiento, los cuales irían seguidos, ulteriormente por un proceso de multiplicación celular, hasta alcanzar, caso de insistir el estímulo estrogénico, el grado de hiperplasia.

El análisis histopatológico de 12 monas hiperestronizadas, reflejan unos endometrios en estado de hiperplasia que hacen un porcentaje de 100% de los casos. Es evidente que el tipo de respuesta de cada animal ha sido diferente, ante un mismo preparado estrogénico. En todos se marca un notable engrosamiento de la mucosa, con proliferación de glándulas, estroma y vasos, pero existen diferencias de grado al cualificar el tipo de alteración. Se han obtenido hiperplasias glandulares difusas, de rango más benigno, en la mitad de los casos; hiperplasias glandulares quísticas, con imágenes de "queso suizo" (parangonables con los descritos por SCHRÖEDER) en cinco casos, y una hiperplasia adenomatosa (caso M-93), que a criterio, de algunos autores, se trataría del estamento histológico más cercano a la proliferación atípica. El desarrollo glandular ha sido notablemente manifiesto en todos los casos, salvo en uno (M-96) cuya mucosa es discretamente proliferativa. De modo similar, se revela el componente estromático, con zonas de celularidad compactas, alternando con áreas más edematosas. El aparato vascular ha sido muy acusado en algunos endometrios entre los que destacan el M-90, M-111, y M-113. La superficie de ciertos endometrios, aprecianse de aspecto polipoideo, con relieves en la luz uterina muy recortados.

Resultados parecidos, lo obtuvieron hace años, algunos autores que manejaron monos Rhesus inyectados con dosis elevadas y prolongadas de estrógenos. La hiperplasia glandular quística del endometrio fué producida por TIETZE (291) en 1.934, y ZUCKERMAN (321) en 1.937 en un mono Rhesus, y por ZUCKERMAN y MORSE (323) en el chimpancé.

ENGLE y SMITH (79) con estrógenos solos, hallaron un grado moderado de hiperplasia quística en una mona castrada que había sido tratada durante 135 días con 10.000 U. Allen-Daisy de estrógenos diarios. Sin embargo, asociando la progesterona a la hormona estrogénica en menor dosis y por corto plazo, produjo en el M. Rhesus una hiperplasia quística muy bien desarrollada semejando el aspecto en queso suizo de NOVAK.

ENGLE, KRAKOWER y HAAGENSEN ((77) estudiaron cinco monas Rhesus (Macaca Mulatta) con implantación subcutánea de cristales y cápsulas de alfa-estradiol a intervalos de 5 y 6 semanas, durante un período de 24 y 28 meses, observando en dos casos, hiperplasia glandular quística, y en los restantes el endometrio había disminuido en grosor. ZUCKERMAN (321) en 1.937 señaló un solo caso de endometrio con dilatación quística, en un animal durante un año con 100 gammas de estrona cristalizada.

ENGLE y SMITH (78) y HISAW y colb. (135) han comunicado que no encontraban dilatación quística de endometrio del mono. Las dosificaciones utilizadas fueron todas bajas, pero el tiempo de tratamiento fué prolongado.

HARTMAN, GESCHICKTER y SPEERT (123) utilizaron 20 monas Rhesus hembras jóvenes que recibieron entre 30.000 y 500.000 U.I de diferentes estrógenos en solución oleosa, más 1 a 4 pellets de 3 mg. por semana; a partir de los 18 meses, y a diferentes intervalos, practicaron autopsias, encontrando que el tracto genital se hallaba de tamaño infantil pero con la mucosa modificada. Solamente en los casos en que la necropsia se practicó a los 18 meses, es decir, las monas menos tiempos tratadas, se observó una hiperplasia endometrial adquirida, y en el resto, tan solo se manifestó algunas glándulas con epitelio alto y vacuolas

subnucleares muy desarrolladas.

En opinión de DAHL-IVERSEN y colb. (60) en las monas, la hiperplasia glandular quística no es una aparición regular en el tratamiento prolongado con estrógenos, aunque ellos, administrando durante un tiempo suficientemente largo sustancias estrogénicas (benzoato de estradiol y dietil-estil-boestrol) han producido en tres monas modificaciones del endometrio que se asemejan morfológicamente a hiperplasia glandular quística de la especie humana.

Hemos de decir que, en nuestra opinión, no podemos compartir el criterio ni los hallazgos de estos autores en toda su extensión, puesto que los resultados del presente material demuestran de un modo fidedigno que los estrógenos a largo plazo y en cantidades superiores a las normales, tienen como norma la producción de endometrios hiperplásicos. Se nos ocurre pensar, que las discordancias entre los resultados de ellos y los nuestros, sean más aparentes que reales, dado que, estudios realizados por nuestro mismo grupo de investigación señalan la presencia de zonas de luteinización en el ovario de estos animales en condiciones normales. Al encontrarse nuestra colonia, previamente castrada, las posibilidades de una acción antagónica por el efecto progestacional ovárico, frente a los estrógenos administrados, quedaría descartada y excluida. Sin embargo, fenómenos similares han acontecido en algunos experimentos citados, cuando los estrógenos actuaban en endometrios de monas previamente castradas, y por supuesto, los resultados elaborados, tampoco alcanzan la magnitud de los nuestros. Nos cabe, entonces pensar, que la justificación de estos hechos vendría determinada por la clase de preparado esteroideo empleado, considerando al Valerianato de Estradiol con una potencia de acción superior a los manejados por los referidos investigadores.

Al margen del tipo de patología endometrial, hemos observado que la respuesta en estos primates, es distinta unas de otras. En términos generales, las hiperplasias más leves son patrimonio del *Macacus Rhesus*, mientras que las proliferaciones más acentuadas dominan en el género *Erythrocebus*. En la mama ocurre un fenómeno similar.

El análisis de nuestras preparaciones viene a deducir que la acción estrogénica a nivel endometrial alcanza un límite de proliferación. No por administrar más dosis se consiguen resultados más relevantes, sino que la respuesta de la mucosa uterina ha sufrido la mayoría de los cambios en situaciones anteriores, para después permanecer estabilizada. Estos argumentos tienen su base en la comparación de los efectos conseguidos en aquellos casos de baja dosificación estrogénica, en contraste con los que alcanzaron mayor estímulo esteroideo (véase como ejemplo el M-90 y M-92).

Recordemos que para que una acción biológica se manifieste se hace necesario, aparte de una particular sensibilidad y capacidad del tejido para fijar el esteroide, un potencial adecuado de respuesta.

Deducciones similares, fueron señaladas por ENGLE, y SMITH (78), y HISAW (134, 136), los cuales han supuesto que el crecimiento del endometrio inducido por estrógenos es limitado. Vieron a decir que una dosis de estrógenos, capaz de mantener el endometrio de una animal castrado durante un período indefinido sin la concurrencia de hemorragias, estimula rápidamente el crecimiento durante las dos primeras semanas aproximadamente. Durante este período de tiempo, un grosor máximo del endometrio se consigue, el cual se mantiene constante o incluso puede disminuir durante el curso del tratamiento. HISAW (136) ha comprobado estos mismos hechos, estudiando la actividad mitótica en el epitelio de las glándulas y en la superficie mucosa, advirtiendo que la división celular es más rápida inmediatamente después del comienzo de una terapia con estrógenos, para, a continuación, declinar y hacerse más lenta. Considera, que la pérdida de capacidad de respuesta del endometrio a un tratamiento estrogénico, guarda más relación con la longitud del tratamiento, que con la dosificación de hormonas.

Estas deducciones parecen no estar de acuerdo con las investigaciones de TALWAR y colb. (287), cuyos recientes estudios, han demostrado la existencia de unas macromoléculas presentes en el citosol y en el núcleo de las células, a las que se une el estradiol; estos elementos

son del orden de unas 16.000 por célula, con la propiedad de ser fácilmente saturables por una concentración hormonal fisiológica, razón que hace pensar la posible limitación de respuesta celular, en caso de niveles hormonales exagerados.

A tenor de estas consideraciones, parece ser que la refractariedad del endometrio a los estrógenos es tan marcada, que después de 100 días de tratamiento, aproximadamente, se observan una pequeña cantidad de células en división en el epitelio de las glándulas y en el superficial. La morfología general del endometrio mantiene la apariencia característica de una fase folicular del ciclo menstrual, excepto a la correspondiente al estroma, que es corrientemente más denso, así como el epitelio glandular que muestra grandes depósitos de glucógeno subnucleares. (HISAW).

Se ha visto en primates, que los efectos que acompañan a la estimulación estrogénica moderada, pueden llegar a ser exagerados en varios aspectos, cuando grandes dosis de éstos, se administran durante un período prolongado, llegando incluso, a producir respuestas injuriosas. KAISER (156) en 1.947 describió la destrucción de las arterias espirales del endometrio en monas que habían recibido amplias dosis de estrógenos; y HARTMAN y colb. (123), citados anteriormente, refieren, ante esta conducta, la reducción del tracto reproductivo llegando a alcanzar el tamaño correspondiente a un animal juvenil.

A la vista de esta limitación de respuesta del endometrio a los estrógenos, es sorprendente la capacidad y potencialidad regenerativa y de crecimiento que poseen estas hormonas, de ahí la frase de cierto autor de que "la respuesta a los estrógenos es una verdadera sinfonía en anabolismo, en la cual el estradiol conduce la acción".

Estas cualidades fueron demostradas, muy claramente, por HARTMAN (122) en una investigación llevada a cabo en monos, a quien practicó una disección, tan cuidadosa como fué posible, de todo el endometrio, y seguidamente frotó energicamente la cavidad uterina con un paño rugoso, hasta cerciorarse de la liberación total de la mucosa; más tarde, y bajo acción

estrogénica, los fragmentos de endometrio, indetectables, que habían quedado fueron capaces de llegar a restaurar la estructura completa.

Pese a la indudable acción anabólica de la hormona estrogénica, en calidad de sustancia de crecimiento, han habido autores que han intentado explicar, el por qué el útero adquiere un tamaño determinado y no consigue aumentar el grosor del endometrio ante un persistente estímulo esteroideo. Se ha creído que influiría la presencia del miometrio envolvente, a modo de caparazón que le impediría la progresión de su desarrollo, pero investigaciones llevadas a cabo en úteros abiertos, por medio de incisiones de la capa muscular, objetivables a través de fístulas abdominales, o en úteros exteriorizados, se ha visto que no es una condición restrictiva de miometrio.

Otro de los aspectos, de tipo funcional, que se observa en endometrios supeditados a acción estrogénica, es la aparición de notables vacuolas, en polo basal y mundial, del epitelio glandular y superficial, con caracter secretorio. Nosotros tenemos ocasión de mostrar en el material adjunto, gran riqueza de estos elementos. Nos llama la atención, la existencia de un producto de secreción que suponemos se trata de glucógeno, pero no hemos podido averiguar su identificación, ya que las tinciones con el Carmin de Best no han teñido este polisacárido. Sospechamos, que al fijar las piezas operatorias en formol al 10%, haya sido la causa de la desaparición de esta sustancia. No obstante, hacemos mención a ello, ante la coincidencia del hallazgo del mismo, por diversos investigadores. ENGLE y SMITH (79), en el epitelio de superficie de endometrio de monas hiperestronizadas, han demostrado vacuolas secretoras con eliminación del producto a la luz del útero, tratándose de glucógeno, que incluso, se ha hecho también evidente en las células del parénquima; estas últimas, hacen la sugerencia, pueden tratarse de células deciduales, a pesar de que a los animales no se le administró progesterona; otra posibilidad, es que se trata de células emigrantes. Concluyeron, que los endometrios de los monos con hiperestronismo, contenían más glucógeno, en las glándulas y en el estroma, que los animales tratados con progesterona.

VAN DYKE y CH'EN, por medio de determinaciones químicas, deducen que el contenido en glucógeno del endometrio de las monas ovariectomizadas y tratadas con estrona era mayor que en la fase folicular. Estos autores, llegan a demostrar, que el almacenamiento de glucógeno en las células de las glándulas y en el estroma del endometrio, es mayor en los monos hiperestronizados que en aquellos tratados solamente con progesterona durante cortos períodos.

Nuestros casos control de progesterona, tampoco han mostrado la presencia de glucógeno.

=====

Por lo que concierne a la mama, igualmente, es conceptuada como órgano efector de las hormonas ováricas, cuyos componentes glandulares experimentan cambios morfológicos y funcionales a lo largo de la vida reproductiva del animal. Su respuesta fisiopatológica está gobernada por las hormonas esteroideas motivo que nos permite considerarle en dependencia funcional con el tracto genital.

Los esteroides estrogénicos, en su calidad de hormona morfogenética, están íntimamente ligados al mecanismo metabólico de los procesos de desarrollo de la glándula mamaria. Es un hecho indiscutible, que el efector mamario responde activamente ante la concurrencia de los estrógenos, motivo que ha inducido a numerosos investigadores a estudiar su interconexión con el cáncer mamario.

En este aspecto, es indudable que, la experimentación animal juega un papel mucho más importante que los datos clínicos, puesto que deliberadamente se actúa sobre ellos, con la pretensión de intentar provocar procesos malignos. Los roedores han sido víctimas, en mayor número, de estos experimentos, sobresaliendo el ratón, como protagonista principal en la base de la investigación animal (MURRAY, LACASSAGNE, HAAGENSEN y RANDALL, GESCHICKTER, HALL y MOORE, etc.).

En nuestra colonia de monas hemos confirmado los efectos fisiológicos de los estrógenos sobre el desarrollo de la glándula mamaria, a parte, de comprobar unos hallazgos, de tal ín-

dole patológica, que si bien en otras especies animales fueron encontradas, nunca han sido advertidas en primates. Por eso, hay autores como GESCHICKTER, HARTMAN, KRAKOWER, etc. que opinan, que las monas son altamente resistente a la cancerización estrogénica experimental de la mama.

Nuestros resultados nos ponen en guardia ante el efecto nocivo que pueden tener los estrógenos cuando, de un modo desordenado, inciden sobre el parénquima mamario. A diferencia del endometrio, catalogamos a este órgano en un grado jerárquico de sensibilidad y susceptibilidad más elevada, ante la injuria estrogénica, y estamos en la creencia que las lesiones patológicas que puedan desencadenarse por este motivo, están más de cerca de transformarse en malignas, que lo que podría acontecer en otros órganos.

Sometiendo a valoración nuestros resultados hemos de mencionar que cuantos elementos componen la glándula mamaria de la mona, han sido sujetos a crecimientos variables, que oscilan desde la simple hipertrofia glandular, hasta el desarrollo de verdaderas displasias graves.

Efectuada la revisión de la literatura sobre este tema no se ha logrado encontrar experiencias que corroboren con nuestros resultados. Es evidente que la mayoría de los expertos que han practicado trabajos en primates, han contribuido con sus hallazgos a una mayor comprensión de la fisiología normal de la mama, pero, pese a las altas dosis de estrógenos, a veces asociadas a carcinogénicos sintéticos, no han visto lesiones más allá de las hiperplasias.

En 1.933 TURNER y ALLEN (294), en monas que habían recibido 14.000 U.R. de estrona durante 65 días, encontraron amplias formaciones lobulares en la glándula mamaria. Posteriormente GARDNER y VAN WAGENEN (94) igualmente informaban sobre las mamas de monas, utilizando dosis que permitían el desarrollo completo de la mama, después de 22 semanas de tratamiento.

HARTMAN, GESCHICKTER y SPEERT (123), con la pauta de tratamiento señalada anteriormente, mostraron en las mamas de su grupo de monas, un proceso de crecimiento ade-

cuado, incluyendo un desarrollo lobular completo sin regresión. De todos los órganos del tracto genital que estudiaron, excepto la glándula mamaria, los efectos fueron inhibitorios y siempre aberrantes.

ENGLE, KRAKOWER y HAAGENSEN (77), en su grupo de cinco monas Rhesus, tratadas con alfa-estradiol, hasta una dosis total, que osciló entre 575 y 825 mg., produjeron en dos mamas cambios quísticos definidos en los ductus, algunos de los cuales aparecían dilatados superando el calibre normal. El epitelio que los tapiza era de aspecto fisiológico, sin imágenes de proliferación papilar o de otro tipo. Los acini no reflejaron aspectos llamativos, sino que su morfología era normal. En el resto de los animales no se apreció ningún hallazgo de significación patológica.

Algunos años más tarde PFIFFER y ALLEN (233) en 1.948 en una colonia de 50 monas, hicieron tratamiento con carcinógenos del tipo metilcolantreno, dibenzantraceno y benzopireno, en administración intravenosa, oral y aplicación subcutánea, por períodos de hasta 10 años, no logrando la aparición de tumores. Estos animales también recibieron estimulación estrogénica asociada, a razón de 5.000 U.I. inyectadas dos veces por semana, durante períodos relativamente cortos; a favor de los efectos obtenidos, confiaban más en los carcinógenos sintéticos, que en la acción estrogénica, y de esta manera, observaron que las monas podían desarrollar espontáneamente cáncer, en especial, en la cavidad bucal y en los huesos, pero no en la mama.

El desarrollo mamario, por acción local de estrogénos, fué experimentado por SPEERT (277) en 1.948; en monas Rhesus resultó que untando un pezón con una solución alcohólica de esta hormona, a lo largo de 75 días, se producía un aumento del pezón catorce veces mayor que el normal; no vió crecimiento alguno en el contralateral. Después de suspender el tratamiento, se dió cuenta, al cabo de los tres meses, que la zona tratada había reducido su tamaño, pero seguía siendo cinco veces mayor que antes de iniciar la terapia.

Modificando la técnica de administración estrogénica, RIVIERE (241) en 1.954 implantó

pellets de estrógenos en monos machos adultos, por períodos que variaban de varias semanas a dos años. Tanto la glándula mamaria como la zona de los genitales de estos primates se hipertrofiaron marcadamente. Microscópicamente se observó proliferación de la glándula a nivel de los acini. Pese al tratamiento de dos años con estrógenos, tampoco vió crecimientos benignos ni malignos.

Quizás, el trabajo que más de cerca ha conseguido efectos parecidos a los nuestros, fué el que efectuaron GESCHICKTER Y HARTMAN (97) en 1.959, en una población de 21 monos (20 hembras y 1 macho) utilizando cuatro de ellos como control, y los otros 17 con estrógenos, administrados de modo variable: en polvo, píldoras e inyecciones oleosas; a algunos se les sumó la acción del benzopireno y el metilcolantreno. La pauta que siguieron en el tiempo, fué: en 6 animales se les trató durante un período de 13 meses a 2 años; en 3, por más de 7 años, y los 8 restantes por menos de un año. De este grupo, unos eran castrados y otros no. El modo de administración, en general, era similar. Se les inyectaban, en días alternos, y por vía intramuscular, 1 c.c. de estrógenos oleosos: estrona (10.000 U.I. por el cúbico) o estradiol (30.000 U.R. por el cúbico). Adicionalmente, cada semana se les implantaba subcutáneamente dos pellets de 3 mg. cada una; a otras lo hicieron con pellets y polvo de estradiol subcutáneamente. A los monos tratados a largo plazo, también se les implantaba cápsulas de benzopireno, metilcolantreno e inyecciones de 2-fluorenamina.

Elaborados los resultados, vieron, que las glándulas mamarias de las hembras castradas y no castradas, habían adquirido un desarrollo típico, que se iniciaba con una marcada, pero transitoria, hiperplasia del sistema ductal. Después de empezar la terapia estrogénica, el desarrollo lobular progresó de una manera ordenada, hasta completar la evolución del sistema lóbulo-alveolar. En adición a este crecimiento normal de las mamas, observaron islotes metaplásicos de epitelio pálido. Tras años de excesiva terapia con estrógenos, advirtieron una marcada dilatación acinar con secreción incipiente, a modo de pseudolacta-

ción, y ocasionalmente, vieron degeneraciones de las pequeñas cavidades acinares acompañadas de fibrosis. No hay evidencia de que el tratamiento estrogénico a grandes dosis, por períodos de hasta 7 años y 7 meses, puedan provocar cambios malignos en las mamas de las monas.

Nuestros resultados, a nivel mamario, discrepan de los comunicados por los autores referidos. Nos llama la atención el contraste de la patología surgida, ante las dosis variables de hormonas empleadas. Los componentes constitutivos del órgano mamario han adquirido un relieve tal, que da carácter a nuestras conclusiones. Hemos visto que tanto conductos excretores, glándulas y epitelios han mostrado un desarrollo lo suficientemente acusado como para aventajar a los publicados por GESCHICKTER y HARTMAN; cuya población de monas -nos imaginamos-han recibido la mayor cantidad de hormona estrogénica que se haya podido aplicar a animales de experimentación, a pesar de lo cual, no lograron ninguna alteración con carácter de sospecha maligna.

Nosotros hemos comprobado que los elementos parenquimatosos han sido afectados en grado diverso. Los conductos excretores alcanzan una frecuencia de proliferación de 100%, diferenciando su forma y número de unos casos a otros. En 2/3 de las mamas estudiadas, el crecimiento ductal ha sido notable, mostrando dilataciones e imágenes quísticas. En tres de ellos aparece un revestimiento epitelial metaplásico, cuyo grado máximo se refleja en el caso M-111, donde se aprecian formaciones papilares intraluminales y metaplasia epidermoide, con células muy cromáticas y mitosis desplazadas, hallazgos que le implican dentro del grupo de las displasias graves.

De modo similar, el epitelio que recubre la mama muestra diferentes estadios de desarrollo. En un promedio reducido (incluyense M-96, M-111 y M-113) el epitelio de superficie se encuentra adelgazado con escasas hileras celulares y de disposición bien ordenada; otros, por el contrario adoptan una ostensible proliferación, con aumento de la multiplicación de las células basales, formando digitaciones en el interior del parénquima (M-101 y M-98). En dos casos

la proliferación epitelial fué más acusada en zonas de pezón y areola (M-92 y M-93). La lesión más característica es la que muestra la mona M-90, en cuya mama, se ha producido una activa proliferación de este epitelio, con imágenes de hiperplasia de las células basales. Se trata igualmente, de otro caso de displasia grave, con gran significación precancerosa.

El desarrollo glandular también se ha hecho manifiesto en el 50% de las mamas traducido por proliferaciones lobulillares-acinosas de carácter hiperplásico, con un máximo en el caso M-111, cuya patología glandular, reviste la típica imagen de mastopatía quística.

Las mamas control, tratadas con progesterona, han evidenciado un incremento de sus tejidos, cuyo signo más llamativo ha sido la proliferación del tejido conjuntivo paleal o periductal, típico de la acción progestacional.

Las reacciones o lesiones provocadas en estas mamas, en relación con el género de primates y la dosificación de estrógenos suministrados, guarda los mismos rigores que han sido expuestos en el endometrio.

De esta manera, se ha demostrado el tipo y extensión de los cambios en el desarrollo, que la glándula mamaria de la mona, es capaz de sobreseguir en la respuesta de dosis exageradas de estrógenos, así como, la posibilidad de producir cambios mamarios patológicos por la administración prolongada de sustancias hormonales.

=====

Teniendo en cuenta los conocimientos actuales sobre el papel que juegan los estrógenos sobre sus efectores más inmediatos, y la precedente visión conceptual que nos proporciona una amplia panorámica del tema que tratamos, nos permite, obligatoriamente, prestar atención a lo que, en verdad, cobra mayor realidad en el problema que nos inquieta, cuyo enfoque va dirigido en torno, a si las lesiones provocadas por ellos, permiten situaciones anómalas con susceptibilidad a transformarse en malignas.

Ante esta cuestión, los criterios proliferan en masa, pero la falta de base sólida concreta

sobre "esta cuestión" está en espera.

Consideramos que el comportamiento estrogénico, a nivel cancerígeno, no está bien esclarecido. Parece haber relaciones sugestivas, que favorecerían el desarrollo de la enfermedad, bien por acción directa, a través de un efecto continuo, sin antagonismos hormonales sobre el órgano sensible, o tal vez, por permitir contemporizar durante meses o años la presencia de hiperplasias o displasias que terminarían evolucionando en un verdadero carcinoma. Lo cierto es, que sea de un modo o de otro, se desconoce el mecanismo por el que actúan.

Referente al cáncer de endometrio, es evidente, que siempre se ha pensado en la interacción de factores hormonales, y concretamente, en la posible relación entre estrógenos y adenocarcinoma, razón por la que expertos, dedicados a este tema, han basado sus conjeturas en hechos clínicos, que han permitido una mayor incidencia de lesiones malignas en asociación con cuadros de hiperestronismo o persistente estímulo estrogénico. Para ello, han sometido a valoración los resultados obtenidos en experimentación animal (BURCH y colb., MEISSNER, SOMMERS y SHERMAN, PRESL y colb. etc.) con conclusiones poco alentadoras. De modo análogo se ha visto los antecedentes de mujeres cancerosas, que recibieron estrógenos en largo plazo (RIEHM y STOLL, TACCHI, GUSBERG y HALL, NOGALES, etc.) preconizando un estado de alerta en esta terapia, aunque tampoco ha sido la norma en todos los pacientes que han sido tratados y siguen administrando estas sustancias. Se ha estudiado, a posteriori, los procesos malignos, en pacientes con antecedentes de patología ovárica, productora de niveles altos estrogénicos: Hiperplasia del estroma ovárico, hiperplasia de las células hiliares, tumores feminizantes y cuadros de ovarios poliquísticos, todos con resultados confusos y contradictorios. La interconexión entre crecimientos proliferativos del endometrio y el desarrollo final del carcinoma, a través de procesos evolutivos por varios grados de hiperplasia, también ha llamado la atención de los investigadores, con conclusiones dispares y con dificultades en encontrar una respuesta definitiva.

Autores como SOMMERS, afirman, que las mujeres con hiperplasia glandular quística, en su mayoría "son pacientes que han viajado en la ruta que conduce al carcinoma endometrial, pero que han alcanzado una estación y se han apeado en ella".

Los diversos resultados y opiniones que hacen referencia a estos aspectos, han sido comentados en su capítulo correspondiente, cuya valoración no dejan de ser hipótesis muy sugestivas, sin confirmación plena, y en espera de llegar a una conclusión.

Creemos, que posiblemente la relación entre estrógenos y cáncer sea una realidad, bajo condiciones especiales, que en breve comentaremos, y que los estrógenos actuarían a modo de "gatillo", de ahí, que se sugiera, que la acción continuada de esta hormona, sin antagonismos de ningún tipo, pudiese intervenir en la patología del cáncer de endometrio.

A la enfermedad mamaria, se le ha prestado, tanto o más atención que al útero, en la vinculación con factores hormonales, aunque no es menos cierto, que la existencia de otras situaciones anómalas están implicadas en la patogénia de las malignopatías a este nivel. Estamos en la creencia de que éste órgano tiene más visos de interconexión hormonal, que pudiese tener el endometrio. La clínica humana y la experimentación animal así lo confirman, de ahí, que cuantos resultados se han obtenido, abonen más en favor de una actuación estrogénica a nivel del efector mamario. Si revisamos el capítulo de mama, en sus vertientes de estudios en animales y en la especie humana, vemos el indudable papel que los esteroides estrogénicos desempeñan en la aparición del cáncer. Por eso, en el momento actual, son muchos los autores que aceptan, de forma rotunda, el valor hormonal en la evolución y aparición de cánceres en la mama, manifestando que las múltiples experiencias han llegado a comprobar, que las lesiones displásicas y el adenocarcinoma tienen una raíz común, en respuesta a un clima hormonal idéntico y anómalo.

Existe unánime criterio de que la enfermedad quística es el resultado de una alta estimulación estrogénica, ante la ausencia de neutralización por la progesterona. Nosotros compar-

timos la opinión, a efectos, de los hallazgos recogidos en nuestra colonia de monas. Sin embargo, el dilema vuelve a surgir, cuando se pretende correlacionar la mastopatía quística con la posterior evolución a proceso maligno. Posiblemente, sea el órgano en donde esta conexión está más de cerca, razón por la que hay muchos partidarios (GILERA, NOGALES, HAAGENSEN y otros) que consideran a la mastopatía escleroquística como predecesora del cáncer de mama, ya que, en bastantes ocasiones, presenta las características anatomopatológicas que permiten calificarlas de precancerosa, y que, en no pocos casos evolucionan hasta un verdadero carcinoma. Las displasias que se han originado, en nuestro material, nos inducen a compartir estos mismos criterios.

Somos de la opinión, que en el cáncer de mama, como en el de endometrio, debemos limitarnos, prudentemente, a hablar de "dependencia hormonal" y el caso de las hiperplasias y displasias podemos darle una relación de causalidad más directa.

Los estrógenos, pues, no son sustancias propiamente cancerígenas, sino factores de crecimiento, o a lo sumo, de realización, ya que no puede atribuirse a estos esteroides el papel de ser el único agente promotor de influencia en la evolución del cáncer, precisamente porque, otros elementos relacionados con la inmunidad, sensibilidad de los órganos efectores, factores citoplásmicos y víricos, son posiblemente de una importancia capital. Entonces, nos podemos preguntar ¿ Son los estrógenos agentes carcinogénicos, o preparan a sus efectores, para que otro agente desarrolle sobre ellos acción nociva ?.

Nuestra idea al respecto, podría venir explicada, a través de un ejemplo gráfico que LAHM (172) comentaba hace años. Imaginemos a un ratón que pueda roer la cuerda de donde pende una pesada campana de iglesia; si aquella se rompe, el voluminoso macizo de bronce, perfora tabiques y se entierra profundamente al chocar con el suelo, produciendo destrozos muy aparatosos. Entonces se formula la pregunta ¿Fué la debil dentadura del ratón la causa de tantos perjuicios?. Seguramente no, pero sí, constituyó el motivo provocador. La causa de los gran-

des destrozos reside, por tanto, en la energía latente acumulada en la gran campana situada en lo alto de la torre.

Entonces, nuestra explicación, vendría determinada por la correlación entre los elementos que intervienen en este ejemplo, y los que influirían en el proceso del desarrollo canceroso. El estímulo estrogénico equivaldría a la conducta roedora del ratón; la cuerda estaría relacionada con el factor determinante, y los efectos de la campana, con los cambios metabólicos a nivel celular que permitirían la desviación anómala, capaz de desarrollar el desencadenamiento maligno.

El que en una especie animal o bien en la humana, sometida a un insistente estímulo estrogénico, tenga la oportunidad de aparecer un proceso maligno, vendría determinado por la capacidad de resistencia orgánica, o que el factor determinante inicie el desencadenamiento del trastorno bioquímico de la célula, para que de un modo descontrolado y anárquico adquiera un rumbo independiente y autónomo. Viene a ser lo mismo, que en el caso del ejemplo, la cuerda poseyera una mayor o menor fragilidad para ser fracturada por el roedor. Por eso, pacientes sometidas a reiteradas injurias estrogénicas, pueden alcanzar la muerte, a una edad determinada, sin llegar a padecer cáncer, mientras que otras con una mayor susceptibilidad (ofrecen menos resistencia al factor determinante) puedan terminar sufriendo la neoformación maligna.

Desde que BITTNER, descubrió el "factor lácteo" en ratones, identificado más tarde como elemento de tipo vírico, se ha venido insistiendo en una posible implicación etiológica de los agentes viriásicos en el cáncer de mama. HALL y MOORE (119) recientemente han logrado producir tumores en ratas portadoras de estos agentes, con la inyección de estrógenos, a diferencia de otra estirpe, carentes de partículas víricas, que quedaron indemnes pese a sufrir la misma terapia. Ultimamente, en 1.970, JENSEN y colb. (149), aislan en un cáncer mamario espontáneo del mono Rhesus, partículas víricas morfológicamente similares a los ví-

rus conocidos como oncogénicos de tipo RNA, demostrando su capacidad de transmisión y su replicación. En 1.971, CHOPRA y colb. (59), repiten el estudio de un tumor mamario espontáneo en una mona Rhesus de 8 años de edad, evidenciando por microscopía electrónica, la existencia de partículas víricas similares a partículas beta, que aislan y propagan a distintos cultivos celulares, asignándole un papel oncogénico. En nuestro mismo grupo de trabajo se está llevando a cabo una línea de investigación, con material canceroso humano, que sometidos a estudios biológicos y análisis estructurales, también se ha podido detectar estos elementos de caracter vírico, lo cual nos predispone a apoyar la hipótesis, de si las displasias provocadas en nuestra población de monas, no haya existido la posibilidad de intervenir un agente de esta índole, que en colaboración con el estímulo estrogénico hayan sido los responsables de las lesiones precancerosas. In mente, nos queda el proyecto, de efectuar en próximas investigaciones, la búsqueda de este posible factor vírico en la raza de primates utilizados.

También hemos de decir, con gran espíritu crítico, que hemos pensado en la posibilidad de que estas anomalías, preexistiesen antes de la terapia estrogénica, pero la observación en otras colonias de monas utilizadas por nuestro grupo de investigación, no ha tenido ocasión de encontrar, en ningún caso, la aparición espontánea de esta categoría de lesiones, de ahí, que la incidencia de las displasias graves de mama que aparecen en el material sobre el que hemos aplicado una terapia de estrógenos con la pauta ya descrita, tenga un valor estadístico considerable.

Falta por preguntarnos, de si el estímulo estrogénico, de haber continuado por más tiempo, hubiera permitido el aumento de la incidencia de estas displasias, o si por el contrario, estas lesiones hubiesen tenido la oportunidad de transformarse en verdaderos cánceres. Lo cierto es, que a nuestros animales la muerte les llegó antes que la supuesta cancerización, y aunque en la literatura se hace referencia de poblaciones de monas tratadas hasta 7 años, es

un hecho evidente, que estos individuos en cautiverio disminuyen, en gran escala, el término medio de su vida por la falta de inadaptación a su nuevo medio ambiente.

VI CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Los estrógenos son sustancias morfogenéticas, cuya acción primordial a nivel de los efectores sexuales de la mona se ha mostrado en su calidad preferentemente proliferativa.

- El desarrollo completo tanto del miometrio como de los elementos que componen la mucosa endometrial, ponen en evidencia la capacidad de respuesta del útero frente a la hormona estrogénica, asignándole el papel de factor de crecimiento.

- En función del estímulo del preparado esteroideo utilizado, los úteros se muestran de aspecto suculento e hiperémico, hipertróficos e hiperplásicos, y con un desarrollo varias veces mayor que en el normal.

- El sistema glandular del endometrio acusa cambios muy manifiestos, con aparición de epitelios pseudoestratificados portadores de notables vacuolas localizadas en polo basal y mural de la célula. La superficie de la luz uterina, en ocasiones, se torna muy recortada por la presencia de excrecencias poliposas sesiles.

El estroma suele mostrarse con zonas de celularidad compacta alternándose con otras edematosas; a veces, el estroma citógeno aparece hiperplásico con células de escaso protoplasma

y nucleos hipercromáticos.

El aparato vascular, de modo similar, hace destacar gran desarrollo de las arterias espirales a nivel de la capa basal de la mucosa.

Como consecuencia de estas modificaciones, nos pronunciamos en favor de que un ambiente endocrino anómalo caracterizado por una acción estrogénica constante, está en íntima relación con la presencia de hiperplasias.

- Los cambios hiperplásicos endometriales originados en estos primates se encuadran dentro de los tipos: a) hiperplasia glandular difusa, b) hiperplasia glandular quística y c) hiperplasia adenomatosa, cuyos aspectos histológicos son considerados como de tipo benigno.

- Más importante que la cantidad de hormona administrada, parece ser la reactividad del tejido frente a la misma. Así opinamos que el potencial de respuesta del endometrio a los estrógenos es limitado. En nuestra colonia de monas no se ha conseguido mayor crecimiento con terapias más elevadas, sino por el contrario, efectos relevantes se han obtenido con menos tiempo de tratamiento, lo que nos hace pensar que los cambios originados hayan acontecido en momentos anteriores, para después seguir estabilizados.

- La respuesta del endometrio es ligeramente más acentuada en las monas del género *Erythrocebus* Patas que en las del *Macacus Rhesus*.

- Los esteroides estrogénicos inducen el desarrollo de la mama en los primates, traducido por un incremento del sistema canalicular y lobular.

- Ante la acción de esta terapia, los ductus mamarios muestran imágenes de dilatación y quistificación, algunos con reacciones metaplásicas del epitelio de revestimiento.

- Por acción estrogénica se ha logrado la obtención de una displasia glandular de la mama con adenosis lobulillar, en cuyo seno aprecianse formaciones papilares y metaplasia epidermoide de los conductos excretores, imágenes que la catalogan como displasia grave.

- De modo similar, los estrógenos han producido sobre el epitelio de superficie diversos grados de desarrollo, traducidos por digitaciones a partir de la proliferación de las células basales, cuya máxima acentuación ha sido la aparición de una displasia grave del epitelio con leucoplasia, de gran significación precancerosa.

- En síntesis, los estrógenos producen, en los efectores de la mona, proliferaciones hiperplásicas a nivel endometrial, pudiendo originar displasias graves en el parénquima mamario. Así pues, consideramos que existe una relación causal directa entre estrógenos y la aparición de hiperplasias y displasias.

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. - ADLER, L.
Estados hipertróficos e hiperplásicos del cuerpo uterino, metropatías y procesos afines.
Biología y Patología de la Mujer (HALBAN-SEITZ). Ed. Plus Ultra, Tomo VII, pág.327.
1. 931.
2. - ALLEN, E. and DOISY, E. A.
J. A. M. A. 81:819, 1. 923.
3. - AMES, S. and JANOVSKI, N. A.
Ovarian hilus cells and endometrial carcinoma with reference to radiation.
Obstet, Gynec 22:68, 1. 963.
4. - ANDERSEN, H.
Influencia de las hormonas sobre el desarrollo humano.
En Desarrollo Humano (Frank Falkner) Ed. Salvat. Pág. 222. 1. 969.
5. - ANDRADE VALDERRAMA, E.
Displasias del seno.
Gine-Dips. N° Extraordinario dedicado a patología de mama. Barcelona, 1. 972.
6. - ANDREWS, W. C. and ANDREWS, M. C.
Stein-Leventhal syndrome in association with endometrial carcinoma.
Amer. J. Obstet, Gynec, 80:632, 1. 960.
7. - ASTWOOD, E. B.
Six-hour assay for the quantitative determination of estrogen.
Endocrinology 23:25, 31, 1. 938.

8. - AUCHINCLOSS, H, and HAAGENSEN, C. D.
Cancer of breast possibly induced by estrogenic substance.
J. A. M. A. 114:1517, 1. 940.
9. - AXELROLD, L. A. and WERTHESSEN, N. T.
The metabolism of Estrone - 16 C^{14} in Bovin blood.
Arch. Biochem 86:53, 1. 960.
10. - AZERAD, E. and LUBETZKI, J.
Biochimie des hormones.
Encyclopedie Medico-Chirurgicales. Glandes endocrines. Tomo I, 10.001 B⁵⁰, 1. 965.
11. - BACKER, J.
Gynak, 28:735, 1. 904.
12. - BACURA, K. J.
"Nachweis von chromaffinem Gewebe und Wirklichem ganglienzellem in Ovar".
Wien dlim Wschr. 20:695, 1. 907.
13. - BAGGETT, B., ENGEL, L. L., SAVARD, K.
Conversion of testosterone - 3 - C^{14} - estradiol - 17 beta by human ovarian tissue.
J. Biolchem. 221:931, 1. 953.
14. - BAIERL, W.
Zur Frage der Mammacarcinom - Manifestierung nach Cyren-beta-Behandlung beim Mann.
Med. Klin. 48:1284, 1. 953.
15. - BAMFORTH, J.
Carcinoma of body of uterus and its relation to endometrial hiperplasia.
J. Obstet, Gynec. Brit. Emp. 63:415, 1. 956.
16. - BASSLER, R.
The morphology of hormone induced structural changes in the female breast.
In current. Topics in Pathology, Bd. 53:5, 66, 1. 970.
17. - BAULIEU, E. E., ALBERGA, A and JUNG, I.
C. R. Acad. Sci (Paris) 265:353, 1. 967.
18. - BAULIEU, E. E. and ROCHEFORT, H.
Mecanisme d'actions des homones sexuales.
Mecanisme d'actions intracellulaires des hormones. R. VOKAER, Ed. Masson pag. 53. 1. 970.
19. - BEATSON, G. T.
On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases.
Lancet, tomo II, pag. 104, 1. 896.
20. - BEHRENS, H.
Geburtshilfe, u Frauenheilk 17:1126, 1. 957.

21. - BERGER, L.
Sur l'existence de glandes sympa-thicotropes dans l'ovaire et le testicule humanus: leurs rapports avec la glande interstitielle du testide.
C. Rend. Acad. Sci (Paris) 175:907, 1. 922.
22. - BERNDT, H., MARWITZ, S.
Mastopathie und Mammakarzinom.
Arch. Geschwulstforsch. 32:137, 1. 968.
23. - BETTINGER, H. F.
Hiperplasia and carcinoma of the endometrium.
Amer. J. Obstet, Gynec 109:194, 1. 971.
24. - BLEWETT, E. K.
Critique of Stein-Leventhal syndrome.
Amer. J. Obstet, Gynec. 82:351, 1. 961.
25. - BLOODGOOD, J. C.
The blue-domed cyst in chronic cystic mastitis.
J.A.M.A. 93:1056, 1. 919.
26. - BOIVIN, T. and RICHART, R. M.
Hilus cell tumors of the ovary.
Cancer 18:231, 1. 965.
27. - BONSER, G. M.
Etiología del cáncer de mama.
Britisch Journal Hospital Medicine N° 2, 1. 970
28. - BONSER, G. M., DOSSETT, J. A. and JULL, J. W.
Human and experimental breast cancer.
London, Pitman Med. Pub. Co., 1. 961.
29. - BOTELLA LLUSIA, J.
Endocrinología de la Mujer.
Ed. Científico Médica. 3 Ed. 1. 961.
30. - BOTELLA LLUSIA, J.
Endocrinología de la Mujer.
Ed. Científico Médica. Barcelona 1. 966.
31. - BOTELLA LLUSIA, J.
El síndrome de Stein-Leventhal.
Arch. de la Facultad de Medicina de Madrid, 10:295, 1. 966.
32. - BOTELLA LLUSIA, J.
Adenocarcinoma de Endometrio.
Enfermedades del aparato genital femenino. Ed. Científica Médica. 9 Ed. Vol III, pag. 605, 1. 970.

33. - BRELAVS KIIOS, MAKAREVICH-GAL'PERINA, L.M., USHENKO, S.M.
Comparative evaluation of specific and non specific action of natural and syntetic strogens y the body of ovariectomiced rats.
Fizial Zh (Kiev) 9:209 - 14, Mar-Apr. 63 (Ger).
34. - BULBROOK, R.D., HAYWARD, J.L.
Abnormal urinary steroid excretion and subsequent breast cancer.
Lancet. 1:519, 1. 967.
35. - BURCH, J.C., PHELPS and WOLFE, J.M.
Endometrial hiperplasia.
Arch. Path. 17:799, 1. 934.
36. - BURCH, J.C., WILLIAMS, W.L. and CUNNINGHAM, R.S.
The etiology of endometrial hiperplasia.
Surg. Gynec and Obst. 53:338, 1. 931.
37. - BURROWS, H. and HORNING, E.S.
Brit. Med. Bull, 4:975, 1. 947.
38. - BURT, A.S.
The human hipophysis in ovarian stromal hiperplasia and pregnancy.
Cancer 7:1227, 1. 953.
39. - BUTCHER, R.W., ROBISON, G.A., HARDMAN, J.G. and SUTHERLAND, E.W.
The role of cyclic AMP in hormone actions.
Advanc. Enzyme Regulation, 6:375, 1. 968.
40. - BUTENANDT, A.
DITSCH. Med. Wsch. 55:2171, 1. 929.
41. - CALATRONI, C. y RUIZ, V.
Esteroides Sexuales.
Terapéutica ginecológica pag. 332, 8ª Ed. 1. 969.
42. - CAMPBELL, O.J.
Relationship between cystic disease of the breast and carcinoma.
Arch. Surg. 28:1001, 1. 934.
43. - CANO MONASTERIO, A.
Algunas notas sobre cancer experimental de mama.
En cáncer de Mama. Symposium organizado por la Asociación Española contra el Cáncer.
Pág. 337, Madrid 1. 961.
44. - CAPDEVILA-TORRA, J., FERNANDEZ-CRUZ, L., y VILA, J.
Contribución al estudio del cistosarcoma filoides.
Medicina Clínica. Vol. 58, Nº 1, 1. 972.

45. - CIANFRANI, T.
Endometrial carcinoma after bilateral oophorectomy.
Am. J. Obst. and Gynec. 69:64, 1. 955.
46. - CLAGETT, O. T., PLIMPTON, N. C. and ROOT, G. T.
Lesions of the breast; the relationship of benign lesions to carcinoma.
Surgery, 15:413, 1. 944.
47. - CLAUDE, A. and VILLEE, PH. D.
Some problems of the metabolism and mechanism of action of steroid sex hormones.
En sex and Internal Secretions. The Williams and Wilkins Co, 3. Ed. Vol. I. pág. 643.
Baltimore 1. 961.
48. - CLEVER, V. and KARLSON, P.
Induktion von Puff-Veränderungen in den Speichel drüsenchromosomen von Chironomus tentans durch Ecdysone.
Exper. Cell Res. 20:623, 1. 960.
49. - CONILL, V.
Cáncer de Cuerpo de Utero.
Tratado de Ginecología y de Técnica Terapéutica ginecológica. Ed. Labor 5. Ed. 1. 967.
50. - CORI, C.
The influence of ovariectomy on the spontaneous occurrence of mammary carcinomas in mice.
J. exp. Med. Tomo XLV. pág. 983 (1. 927).
51. - CORSCADEN, J. A. and GUSBERG, S. B.
The background of cancer of the corpus.
Am. J. Obst. and Gynec. 53:419, 1. 947.
52. - COTTE y PALLOT.
Etude histologique et experimentale de certaines hyperplasies mammaires.
Gyne et Obst. Tomo XXXIII, pág. 113 (1. 936).
53. - COUJARD, C., et COUJARD, R.
Hypertrophies mammaires obtenues par lesions du sympathique.
Gyn et Obst. 54:521, 1. 955.
54. - COWIE, A. T. and FOLLEY, S. J.
The mammary gland and lactation.
En Sex and Internal Secretions. The Williams and Wilkins. Co. 3 Ed. Vol I, pág. 590.
Baltimore, 1. 961.
55. - CROOKE, A. C., BUTT, W. R., PALMER, R., MORRIS, R., EDWARDS, R. I., TAYLOR, C. W., and SHORT, R. V.
Effect of human pituitary follicle stimulating hormone and chorionic gonadotrophin in Stein-Leventhal syndrome.
Brit. Med. J. 1:1119, 1. 963.

56. - CULLEN.
Citado por Resende de Oliveira, X Congreso Hispano Portugués de Obst. y Ginec. Palma de Mallorca, 1.970.
57. - CHAPDELAINE, A., SANDOR, T. and LANTHIER, A.
The in vitro biosynthesis of stradiol - 17 - beta - 4 - C¹⁴ by surviving normal and Stein-Leventhal ovarien slices.
Canad J. Biochem, 41:635, 1.963.
58. - CHARKVIANI, LL,
On the effects of synestrol on the uterus of castrated and intact rats.
Akush Ginek 38:41 - 5 May-Jun 62 (Rus).
59. - CHOPRA, H.C., ZELIJARDT, I., WOODSIDE, N. and WALLING, M.J.
Studies on virus particles resembling oncogenic RNA viruses in Monkey Breast Carcinoma.
Cancer 28:1406, 1.971.
60. - DAHL-IVERSEN, E., HAMBURGER, C. and HJORDIS, J.
Cystic glandular hiperplasia of the endometrium elucidated by therapeutic experiences in patients and by experiments on Rhesus Monkeys.
Acta Obst. et Gynec Scandinav. 21:315, 1.942.
61. - DAVIS, H.H., SIMONS, M. and DAVIS, J.B.
Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma.
Cancer, 17:957, 1.964.
62. - DAVOREN, P.R. and SUTHERLAND, E.W.
The cellular location of adenylylase in the pigeon erythrocyte.
J. Biol. Chem. 238:3016, 1963.
63. - DE HERTOOGH, R., ERKA, E., VENDERHEYDEN, I., and HOET, J.J.
Metabolic clearance rates and the interconversion factors of strone and estradiol 17-beta-invithe inmature and adult female rat.
Endocrinology 87:874 - 880, 1.970.
64. - DE VERE, R.D. and DEMPSTER, K.R.
A case of the Stein-Leventhal syndrome associated with carcinoma of the endometrium.
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 60:8650, 1.958.
65. - DIDDLE, A.E. and DEVEREUX, W.P.
Ovarian mesemquimomas.
Obst. and Gynec. 13:294, 1.959.
66. - DIDDLE, A.W.
Granulosa and theca-cell ovarian tumors.
Prognosis Cancer. 5:215, 1.952.

67. - DIGNAM, W.J., PION, R.J., LAMB, S.E. y SIMMER, J.
Plasma androgens in women II. Patient with polycystic ovaries and hirsutism.
Acta Endocr (KOBENHAVN). 45:254, 1. 1964.
68. - DOCKERTY, M. B.
Theca cell tumors of the ovary.
Amer. J. Obst. and Gynec. 39:434, 1. 1940.
69. - DOCKERTY, M. B., LOVELADY, J. B. and FOUST, G. T.
Carcinoma of the corpus uteri in young women.
Am. J. Obst. and Gynec. 61:966, 1. 1951.
70. - DOCKERTY, M. B., MALCONLM, B., SIM, G., and FOUST, M.
Carcinoma of the corpus uteri in young women.
Amer. J. Obstet, Gynec. 61:966, 1. 1951.
71. - DOCKERTY, M. B. and MC. CARTY, W. C.
Granulosa cell tumors.
Amer. J. Obst. and Gynec 39:434, 1. 1939.
72. - DOCKERTY, M. B. and MUSSEY, E.
Malignant lesions of the uterus associated with estrogen producing ovarian tumors.
Amer. J. Obst. and Gynec. 61:966, 1. 1951.
73. - DOISY, E. A.
Journ. Biol Chem, 86:499, 1. 1930.
74. - DORFMAN, R. I.
Steroid hormones in gynecology.
Obstet. Gynec. Survey 18:65, 1. 1963.
75. - DOWSETT, J. W.
Amer. J. Obst. and Gynec 86:622, 1. 1963.
76. - ELLIS, F. G. and BERNE, T. V.
The uptake of tritiated steroids by human breast carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 128:975 - 985, 1. 1969.
77. - ENGLE, E. T., KRAKOWER, C. and HAAGENSEN, C. D.
Estrogen administration to aged female monkeys with no resultant tumor.
Cancer Res. 3:858, 1. 1943.
78. - ENGLE, E. T. and SMITH, P. E.
Some uterine effects, obtained in female monkeys during continued estrin administration, with especial reference to cervix uteri.
Anat. Rec. 61:471, 1. 1935.

79. - ENGLE, E. T. and SMITH, P. E.
The endometrium of the monkey and Estrone-Progesterone balance.
Am. J. Anat. 63:349, 1. 938.
80. - EVANS, J. M. y colb.
J. Clin. Endocr. 12:495, 1. 952.
81. - EVANS, T. N. and RILEY, G. M.
Polycystic ovarian disease: a clinical and experimental study.
Amer. J. Obstet, Gynec, 80:873, 1. 960.
82. - EWING, J.
Neoplasie diseases.
Philadelphia 3 Ed. Sander Co. pág. 597, 1. 928.
83. - FAHLUND, G. R. and BRODERS, A. C.
Postmenopausal endometrium and its relation to adenocarcinoma of the corpus uteri.
Am. J. Obst. and Gynec. 51:22, 1. 946.
84. - FEINLEIB, M.
Breast cancer and artificial menopause: a cohort study.
J. Nat. cancer Inst. 41:315, 1. 968.
85. - FENCL, M. M. and VILLEE, C. A.
Effect of RNA from estradiol treated immature rats on protein synthesis in immatures uteri.
Endocrinology 88:279 - 285, 1. 971.
86. - FERNANDEZ NOGUERA, J.
Enfermedades de la mama de origen endocrino y su posible relación con el cáncer.
En Cáncer de Mama. Symposium de la Sociedad Española contra el Cáncer, pág. 201.
Madrid, 1. 961.
87. - FLUHMANN, C. F. and STEPHENSON, H. A.
The coincidence of hiperplasia endometrio and carcinoma corporis uteri.
Surg. Gynec, and Obst. 48:425, 1. 929.
88. - FOOTE, F. W. and STEWART, F. W.
Comparative studies of cancerous versus non - cancerous breast. II Role of so called
chronic cystic mastitis in mammary carcinogenesis, influence of certain hormones on
human breast structure.
Ann. Surg. 121:197, 1. 945.
89. - FOX, H.
Estrogenic activit y of the serons cystadenoma of the ovary.
Cáncer, 18:1041, 1. 965.
90. - FRED FOX, C.
The Structure of cell Membranes.

91. - FREMONT-SMITH, M. and MEIGS, J. V. and GRAHAN, R.
Cancer of endometrium and prolonged estrogen therapy.
J. A. M. A. 110:1182, 1. 938.
92. - FURTH, J. and CLIFTON, K. M.
Endocrine Aspects of Breast Cancer.
Livingstone, Lts. Edinburgh and London, 1. 958.
93. - GARDNER, W. V. and FERRIGNO, M.
Unusual neoplastic lesions of the uterine corpus of estrogen treated mice.
J. Natl. Cancer Inst. 17:601, 1. 956.
94. - GARDNER, W. V. and VAN WAGENEN, G.
Experimental development of mammary gland of monkey.
Endocrinology 22:164, 1. 938.
95. - GENZELL, C. A., DICZFALUSY, E., and TILLINGER, D. G.
In Ciba Found. Colloq on Endocrinol 13:191, 1. 960.
96. - GESCHICKTER, C. F.
Enfermedades de la mama.
Salvat Editores S. A. pág. 251, 1. 947.
97. - GESCHICKTER, C. F. and HARTMAN, C. G.
Mammary response to prolonged estrogenic stimulation in the monkey.
Cancer 12:767, 1. 959.
98. - GIORGI, E. P.
The determination of steroids in cyst fluid from human polycystic ovaries.
J. Endocr. 27:225, 1963.
99. - GOETSCHEL, E.
Untersuchungen über Beziehungen der glanduläreystischen Hyperplasie zum Corpuscarcinom des Uterus.
Gynaecologia 160:94, 1965.
100. - GOLDEN, J. B. and SEVERINGHAUS, E. I.
Proc. Soc. exper. Biol Med. 39:361, 1. 938.
101. - GOLDZIEHER, J. W.
Correlación entre las glándulas endocrinas.
Progresos de la Ginecología. Ed. Científico Médica Vol IV. pg. 15, 1. 971.
102. - GOLDZIEHER, J. W.
Estrógenos y progestágenos.
Progresos de la Ginecología. Ed. Científico Médica Vol. IV. 1. 971.

103. - GONZALEZ MERLO, J. y MARQUEZ RAMIREZ, M.
Patología del endometrio.
Editorial Científica Médica. Barcelona 1.972.
104. - GOORMAGHTIGH, N. et AMERLINCK, A.
Réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle chez la souris.
Bull. Assoc. gran. p. l'étude du cancer, 19:527, 1.930.
105. - GREENE, R.R., RODDICK, J.W. Jr. and MILLIGAN, M.
Estrogens, endometrial hiperplasia, and endometrial carcinoma.
Ann N.Y. Acad. Sci. 75:586 - 600, 1.959.
106. - GREENMAN, D.L. and KENNEY, F.T.
Arch. Biochen, Biophys. 107:1, 1.964.
107. - GROS, C.H.
Les Maladies du Sein.
Ed. Masson y Cía. 1.963.
108. - GUIJOSA PERNUS, J.
Etiopatogenia del cáncer de mama.
En symposium sobre el cáncer de Mama. Pág. 15, Madrid, 1.961.
109. - GUILER MOLAS, L.G.
Enfermedades de la mama.
Salvat Editores, S.A. Barcelona 1.955.
110. - GUILERA MOLAS, L.G.
Mastopatia escleroquística y cáncer de mama.
Iniciación a la Oncología. Editado por Asociación Española contra el Cáncer. Pág. 776.
Madrid, 1.963.
111. - GUSBERG, S.B.
Precursors of corpus carcinoma. Estrogens and adenomatous hiperplasia.
Am. J. Bost. and Gynec. 54:905, 1.947.
112. - GUSBERG, S.B.
Developmental stages of uterine cancer clin.
Obst. and Gynec. 1:559, 1.958.
113. - GUSBERG, S.B. and HALL, R.E.
Precursors of corpus cancer III the appearance of cancer of the endometrium in estrogeni-
cally conditional patient.
Obstet. Gynec. 17:397, 1.951.
114. - GUSBERG, S.B. and KARDON, P.
Proliferative endometrial response to theca - granulosa cell tumors.
Am. J. Obst. and Gynec. 5:633, 1.971.

115. - HAAGENSEN, C. D.
Enfermedades de la mama.
Editorial Bibliográfica Argentina. Buenos Aires, 1. 959.
116. - HAAGENSEN, C. D.
Diseases of the Breast.
Sanuders Philadelphia. 1. 971.
117. - HAAGENSEN, C. D., and RANDALL, H. T.
Production mammary carcinoma in mice by estrogens.
Arch. Path. 33:411, 1. 942.
118. - HALL, B. V., BALDER, R. B. and HAMILTON, K.
The co-action of estrogen in the induction of tumors of the mouse uterus treated with 20
mthyl-cholanthrene.
Proc. Am. Assoc. C ncer Research. 1:23, 1. 953.
119. - HALL, W. T. and MOORE, D. H.
Effects of estrogenic hormones on the mammary tissue of agent-free and agent-bearing
male mice.
J. Nat. Cancer Inst. 36:181, 1. 966.
120. - HAMMEL.
Citado en Fisiopatología de la reproducción animal. Pérez y Pérez, 1. 969.
121. - HANAHAN, D. J.
Endocrinology 48:443, 1. 951.
122. - HARTMAN, C. G.
Regeneration of the monkey uterus after surgical removal of the endometrium and acci-
dental endometriosis.
Western. J. Surg. Obst. and Gynec. 52:87, 1. 944,
123. - HARTMANN, C. G., GESCHICKTER, C. Jr, and SPEERT, H.
Effects of continous estrogen administration in very large dosages.
Ant. Rec. 79, sup. 1, pag. 31, Marzo 1. 941.
124. - HAUSKNECHT, R. U. and GUSBERG, S. B.
Estrogen metabolism in patients at high tisk for endometrial carcinoma.
Amer. J. Obst. and Gynec. 105:1161, 1. 969.
125. - HAYNES, R. C. Jr., SUTHERLAND, E. W. and RALL, T. W.
The role of cyclic adenylic acid in hormone action.
Recent. Progr. Horm. Res. 16:121, 1. 960.
126. - HEES.
Citado en Fisiopatología de la reproducción animal. Pérez y Pérez, 1. 969.

127. - HELLER, J.H.
Endocrinology, 61:235, 1. 957.
128. - HENRIKSEN, E.
Estrogens and endometrial carcinoma.
Am. J. Obst. and Gynec. 15:663, 1. 960.
129. - HENRIKSEN, E. and MURRIETA, T.
Adenocarcinoma of the corpus uteri: clinic pathological study.
Nest. J. Surg. 58:331, 1. 950.
130. - HERRELL, W.E.
The relative incidence of oophorectomy in women with and without carcinoma of the breast.
Am. J. Cancer, 29:659, 1. 937.
131. - HERTIG, A.T. and SOMMERS, S.C.
Genesis of endometrial carcinoma. I. Study of prior biopsias.
Cáncer 2:946, 1. 949.
132. - HERTZ, R.
Experimental and clinical aspects of the carcinogenic potential of steroid contraceptives.
Internat. J. Fertility. 13:273, 1. 968.
133. - HERVELL, W.F.
Amer. J. Obst. and Gynec 37:559, 1. 939.
134. - HISAW, F.L.
Factors influencing endometrial in monkeys (Macaca Mullatta).
En symposium on steroid Hormones. Ed. E.S. GORDON, P. 259, University of Wisconsin Press, 1. 950.
135. - HISAW, F.L. GREEP, R. and FEVOLD, H.L.
The effects of oestrin progestin combinations on the endometrium, vagina and sexual skin of monkeys.
Am.J.Anat. vol. 61 p. 483, 1. 937.
136. - HISAW, F.L. and HISAW, F.L. Jr.
Action of estrogen and progesterone on the reproductive tract of lower primates.
En Sex and Internal Secretions. The Williams and Wilkins Co. 3. Ed. Vol I pág. 556, Baltimore, 1. 961.
137. - HODGSON, J.E., DOCKERTY, M.B. and MUSSEY, R.D.
Granulosa cells tumor of the ovary.
Sur. Gynec. and Obst., 81:631, 1. 945.
138. - HOFFBAUER, I.
The etiology of hiperplasia of the endometrium.
Surg. Gynec. and Obst. 52:112, 1. 931.

139. - HOFMEISTER, F.J. and VONDRAK, B.F.
Endometrial carcinoma in patients with bilateral oophorectomy or irradiation castration.
Amer. J. Obstet. and Gynec 107:1099, 1. 970.
140. - HOLZMANN, K.
Estrógenos y gestágenos.
Münchener Medizinische Wochenschrift. Ed. española N° 2, Febrero 1. 973.
141. - HOOKER, C.W. y colb.
Prov. Soc. Expr. Biol. Med. 65:192, 1. 947.
142. - HORSLEY, J.S.
Report of case of adenocarcinoma of the body of the uterus.
Am. J. Obst. and Gynec 7:106, 1. 924.
143. - HUMPHREY, L.J. and SWERDLOW, M.
Relationship of benign breast disease to carcinoma of the breast.
Surgery 52:841, 1. 962.
144. - INGRAN, J.M. and NOVAK.
Endometrial carcinoma associated with feminizing tumors.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61:774, 1. 951.
145. - JACOB, F. and MONOD, J.
On the regulation to gene activity.
Cold Spring Harbor Sump. Quant. Biol. 26:193 - 212, 1. 962.
146. - JACKSON, R.L. and DOKERTY, M.B.
The Stein-Leventhal syndrome: an analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 73:161, 1. 957.
147. - JENSEN, C.O.
Experimentalle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen.
Centralbl. f. Bakt., 34:28, 1. 903.
148. - JENSEN, E.V. and JACOBSON, H.L.
Basis guides to Mechanism of estrogen Action Recent.
Progr. Hormone. Res. 18:387 - 407, 1. 962.
149. - JENSEN, E.M., ZELJADT, I., CHOPRA, J.C. and MASON, M.M.
Isolation and propagation of a virus from a spontaneous mammary carcinoma of a Rhesus monkey.
Cancer Res. 30:2388, 1. 970.
150. - JESSIMAN, A.G. and MOORE, F.D.
Carcinoma of the breast. The estudy and treatment of the patient.
Nw. Engl. J. Med. 254:846, 1. 956.

151. - JHONSON, R.
Some clinical aspects of carcinoma of the breast.
Brit. J. Surg. 12:630, 1. 924-25.
152. - JOHUSTON.
Citado en Fisiopatología de la reproducción animal. Pérez y Pérez, 1. 969.
153. - JONES, H.O. and BREWER, J.I.
Studies of ovaries and endometriums of patients with fundal adenocarcinoma.
Amer. J. Obstet and Gynec 42:207, 1. 941.
154. - JOSHI, S. G.
Effect of a foreign body on responses of the uterus to estrogen in ovariectomized rats.
Contracepción 2:137 - 148, 1. 970.
155. - JULL, J.W.
The action of chemical carcinogens on the mouse breast.
En International Symposium on Mammary Cancer, Perugia, Div. of Cancer Research pág. 423, 1. 958.
156. - KAISER, I.H.
Absence of coiled arterioles in the endometrium of menstruating New World Monkeys.
Anat. Rec. 99:353, 1. 947.
157. - KAUFMAN, R.H., ABBOTT, J.O. and WALL, J.A.
The endometrium before and after Wertheim resection of the ovaries in the Stein-Leventhal syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec 77:1271, 1. 959.
158. - KECSKES, L., MUTSCHLER, F., THAN, E and FARJUS, I.
Paper chromatographic isolation of oestrone, oestradiol - 17 - beta and oestriol from human ovaries.
Acta Endocr. 39:483, 1. 962.
159. - KELLEY, R.M. y BAKER, W.H.
Cáncer de Endometrio.
Progresos de la Ginecología. E. E. Científico Médico Vol. IV. pág. 447, 1. 961.
160. - KIAER, W.
RELATION OF Fibroadenomatosis ("Chronic Mastitis") to cancer of the Breast.
Copenhagen, Ejnar Munksgaard, 1. 954.
161. - KISTNER, R.W., GORE, H and HERTIG, A.T.
Carcinoma of the endometrium a preventable disease?
Amer. J. Obst. and Gynec. 95:1011, 1966.
162. - KONISHI, M., YOSHIOKA, K., NOMURA, A., y otros.
Effect of estrogen and progesterone on protein and DNA synthesis in the rat uterus. Biochemical and autoradiographic approach.
Excerpta Médica. Endocrinology Vol 26 I. Enero 1. 972.

163. - KORENMAN, S. G. and DUKES, B. A.
Specific estrogen binding by the cytoplasm of human breast carcinoma.
J. Clin. Endocr. 30:639-645, 1. 1970.
164. - LACASSAGNE, A.
Influence d'une factorur familial dans la production par la folliculine de cancers mammaires chez la souris male.
C. R. Soc. de Biol. 114:31, pag. 427 - 29, Paris Oct. 1. 1933.
165. - LACASSAGNE, A.
Sur la pathogenie de l'adenocarcinoma mammaire de la souris.
C. R. Soc. de Biol. 115-9 pag. 937-39, Paris 3 Marzo de 1. 1934.
166. - LACASSAGNE, A.
A propos d'une pathogenie de l'adenocarcinoma mammaire: Recherche de la folliculine dans le calostrum.
C. R. Soc. de Biol. 116-24, pag. 844-45, Paris Jun. 1. 1934.
167. - LACASSAGNE, A.
Hormones oestrogenes et adenocarcinoma mammaire de la souris.
C. R. Soc. de Biol. 122-17, pag. 183-84, Paris 9 de Mayo de 1. 1936.
168. - LACASSAGNE, A.
A comparative study of the carcinogenic action of certain oestrogenic hormones.
A Jour. Cancer 28-4, pag. 735-40, Nueva York Dic. 1. 1936.
169. - LACASSAGNE, A.
Statistique des differents cancers constatés dans des lignées selectionnées de souris, après action prolongée d'hormones oestrogenes.
Bull. Assoc. Fran. pour l'Etude du Cancer. 27-2 pag. 96-115, Paris febrero de 1. 1938.
170. - LACASSAGNE, A.
Apparition d'adenocarcinomes mammaires chez des souris mâles traités par une substance oestrogene sintetique.
C. R. Soc. Biol. 129-30, pag. 641-43, Paris 1. 1938.
171. - LACASSAGNE, A.
Apparition de cancers de la mammaire chez la souris male soumise a des injections de folliculine.
En C. R. Academ. des Sincences. 195-15, pag. 630-32, Paris 10 Octobre de 1. 1932.
172. - LAHM, W.
El carcinoma del útero desde el punto de vista etiológico.
En Biología y Patología de la Mujer (HALBAN-SEITZ) Tomo VIII, ed. Plus Ultra. Oc. 1. 1931.
173. - LARSON, J. A.
Estrogens and endometrial carcinoma.
Obst. and Gynec. 3-551, 1. 1954.

174. - LATHROP, A.E.C. and LOEB, L.
Further investigations on the origin of tumors in mice.
J. Cancer Res, tomo I, pag. 1, 1. 916.
175. - LEMON, N. M.
Abnormal estrogen metabolism and tissue estrogen receptor proteins in breast cancer.
Cancer 25:423, 1. 970.
176. - LEWIS, D. and GESCHICKTER, C.F.
The relation of chronic Mastitis to carcinoma of the breast.
Surg. Gyn and Obst. 69:300, 1. 938.
177. - LEWISON, E.F. and LYONS, J. G. Jr.
Relationship between benign breast disease and cancer.
Arch. Surg. 66:94, 1. 953.
178. - LINDBURG.
Am. Brasil Ginec. 18:249, 1. 953.
179. - LIPSCHUTZ, A.
Induction and prevention of abdominal fibroids by steroid hormones, and their bearing on growth and development.
Colg. Spring Harbor Symposia on quantitative Biology, 10:79, 1. 942.
180. - LIPSCHUTZ, Z.
Steroid, hormones an tumors.
Baltimore, Williams and Wilkins company 1. 950.
181. - LOEB, L.
Further investigations on the origin of tumors in mice. VI Internal Secretions as a factor in the origin of tumors.
J. Med. Res. tomo XL, pg. 477, 1. 919.
182. - LÖHR, B. and, KRICKE, E.
Die Mastopathie und ihre Beziehungen zum Mammacarcinom.
Bruns Beitr. Dlin. Chir. 211:131, 1. 965.
183. - LOWE, E.W.
Relationship of endometrial hiperplasia to the etiology of adenocarcinoma of the endometrium.
Minn. Mod. 40:156, 1. 957.
184. - LLOMBART, A.
Anatomía patológica y nosología de los trastornos endocrinos de la glándula mamaria.
Patología Mamaria. Saber. Valencia 1. 957.
- 184 bis. - MADRIGAL DE ALBA, J.
Regulación hormonal del crecimiento mamario.
En cancer de Mama. Symposium de la Asociación Esp. contra el Cáncer pag. 189, Madrid 1. 961.

185. - MAGLI, G. y SONNINO, S.
L'iperplasia delle cellule ilari ovariche nella patogenesi del carcinoma endometriale.
Clin. Oste. Ginec. 66:649, 1. 1964.
186. - MAHESH, V.B. and GREENBLATT, R.B.
Isolation of dehydroepiandrosterone an - 17 - alfa - hidroxy - delta 5 - progesterone
from the polycystic ovaries of the Stein-Leventhal syndrome.
J. Clin. Endocr. 22:441, 1. 1962.
187. - MAHESH, V.B. and GREENBLATT, R.B.
The in vivo conversion of dehydroepiandrosterone and androstenedione to testosterone
in the human.
Acta Endocr. 41:400, 1. 1962.
188. - MAHESH, V.B., GREENBLATT, R.B., AYDAR, C.K. and ROY, S.
Secretion of androgens by the polycystic ovary and its significance.
Fertil. Steril 13:513, 1. 1962.
189. - MARSELL, H. and HERTIG, A.T.
Granulosa theca cell tumors.
Obst. and Gynec. 6:385, 1. 1955.
190. - MARAÑÓN, G.
Nuevos problemas clínicos en las secreciones internas.
Ediciones Aguada, pag. 237, 1. 1940.
191. - MARCUS, C.C.
Ovarian cortical stromal hyperplasia and carcinoma of the endometrium.
Obstet. Gynec 21:175, 1. 1963.
192. - MARCUS, C.C.
Relationship of ovarian hilus cells to benign and malignant endometrium.
Obst. Gynec 22:73, 1. 1963.
193. - MARCUS, C.C.
El ovario en el carcinoma de endometrio.
Progresos en Obstetricia y Ginecología. Ed. Espasa. Vol I, pag. 743, 1. 1970.
194. - MARMORSTON, J., CROWLEY, L.C., MYERS, S.M., STERN, E. and HOPKINS, C.E.
Urinary excretion of estrone, estradiol, and estriol by patients with breast cancer and benign breast disease.
Amer. J. Obstet. Gynec. 92:460, 1. 1965.
195. - MARTON, Z., GATTI, J., DOSZPOD, J., PREISZ, J.
Diagnosis and treatment of mastopathy.
Acta Chir. Acad. Sci Hung. 10:93, 1. 1969.
196. - MC BRIDE, J.A.
Premenopausal cystic hyperplasia and endometrial carcinoma.
Obst. Gynec. Brit. Emp. 66:288, 1. 1959.

197. - MC GOLDRICK, J.L. and LAPP, W.A.
Theca cell tumors of the ovary.
Amer. J. Obstet. and Gynec 48:409, 1. 944.
198. - MC GUIRE, W.L., JULIAN, J.A., and CHAMNESS, G.C.
Endocrinology vol 89, n. 4:, 1. 971.
A dissociation between ovarian dependent growth and estrogen sensitivity in mammary carcinoma.
199. - MAC MANUS, R.G. and SOMMERS, S.C.
Breast cancer prognosis and ovarian cortical stromal hiperplasia
New Engl. J. Med. 246:890, 1. 972.
200. - MEANS, A.R. and HAMILTON, T.H.
Early estrogen action; Concomitant stimulations within two minutes of nuclear RNA synthesis and uptake of RNA precursor by the uterus.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 56:1594, 1. 966.
201. - MEISSNER, W.A. and SOMMERS, S.C.
Endometrial hiperplasia and carcinoma produced by estrogens.
Am. J. Path 31, 571, 1. 955.
202. - MEISSNER, W.A., SOMMERS, S.C. and SHERMAN, G.
Endometrial hiperplasia, endometrial carcinoma and endometriosis produced experimentally by estrogen.
Cancer, 10:500, 1. 957.
203. - MERRIAN, J.C., EASTERDAY, C.L, MEKAY, D.G. and HERTIG, A.J.
Experimental production of endometrial carcinoma in the rabbit.
Obstet, Gynec. 16:253, 1. 960.
204. - MEYER, R.
Über seltene gutartige und zweifelhafter epitheveränderungen der uterus-schleim haut im vergleich mit dem ähnlichen karzinomformen.
Ztschr (F) Geburtsch u Gynac 85:441, 1. 923.
205. - MORICARD, R.
De la receptivite du tractus genital a l'action des hormones sexuelles. Membranes et cytologie ultrastructurale radio-isotopique.
En mecanismes d'actions intracellulaires des hormones. R. Vokaer, Masson Editeurs pag. 37. Bruselas, 1. 970.
206. - MUELLER, G.C.
A discussion of the mechanism of action of steroid hormones.
Cancer Res. 17:490-506, 1. 957.
207. - MUELLER, G.C. and GORSKI.
Citado por Vaulieu y Rochefort, en mecanismos d'actions intracellulaires des hormones.
R. Vokaer, Ed. Masson, pag. 53, 1. 970.

208. - MUELLER, G.C., HERRANEM, P.M. and JERVELL, K.F.
Estudies on the mechanism of action estrogens.
Recent. Progr. Hormone Res 14:95, 1. 958.
209. - MÜHLBOCK, O. and BOOT, L.M.
The mechanism of hormona carcinogenesis.
Ciba Fundation Symposium on carcinogenesis, pg. 83. Churchill. 1. 959.
210. - MUROTA, S. and HOLLANDER, V.P.
Role of ovarian hormones in the growth of transplantable mammary carcinoma.
Endocrinology Vol. 89, N° 2, 1. 971.
211. - MURRAY, W.S.
Ovarian secretions and tumor incidence.
Science 66:600, 1. 927.
212. - NELSON, W.O.
Atypical uterine growths produced by prolonged administration of estogenic hormones.
Endocrinology, 24:50, 1. 939.
213. - NOGALES, F.
Citología e histopatología del aparato genital femenino y mama.
En pre-isa Barcelona 1. 972.
214. - NORDQVIST, S.
Hormonal effects on endometrial carcinoma in vitro.
Acta Obst. et Gynec. Scand. Tomo 48. Supp 1-9, 1. 969.
215. - NOTIDES, A.C.
Binding affinity and specificity of estrogen receptor of the rat uterus and anterior pituitary.
Endocrinology 85/5 987:992, 1. 972.
216. - NOVAK, E.
Uterine adenocarcinoma in a patient receiving estrogens.
Am. J. Obst and Gynec 62:688, 1. 951.
217. - NOVAK, E.R. and MATTINGLY, R.F.
Hilus celle tumor of the ovary.
Obstet. Gynec 15:425, 1. 960.
218. - NOVAK, E.R. and MOHLER, D.I.
Ovarian stromal changes in endometrial cancer.
Amer. J. Obstet. Gynec. 65:1099, 1. 953.
219. - NOVAK, E.R. and MORTALOFF, K.H.
Hiperplasia of the endometrium a clinical study.
Am. J. Obst. and Gynec. 8: 385, 1. 924.

220. - NOVAK, E. and RUTLEDGE, F.
Atypical endometrial hiperplasia simulatig adenocarcinoma.
Am.J.Abst. and Gynec. 55:46, 1. 948.
221. - NOVAK, E. and SEEGARD, G, and JONES, H.W.Jr.
Tratado de Ginecología
Edit. Interamericana, S.A. 7ª Ed. 1. 966.
222. - NOVAK, E. and WOODRUFF, J. D.
Ginecología y Obstetricia.
2ª Ed. Española. Edit. Alhambra Madrid, 1. 964.
223. - NOVAK, E. and WOODRUFF, D.
Ginecología y Obstetricia
Ed. Alhambra S.A. 1. 970.
224. - NOVAK, E. and YUI, E.
Relation and endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus.
Am.J. Obst and Gynec. 32:674, 1. 936.
225. - O'GRADY, W. P. and MC DIVITT, R. W.
Breast cancer in a man traeted with dyethylstibestrol.
Arch. Path. 88:162, 1. 969.
226. - PACK, B. A. and BROOKS, S. C.
Metabolism of estrogens and their sulfates in rat uterine minces.
Endocrinology 87:924, 1. 970.
227. - PATEY, D. H.
Chronic cystic mastitis and carcinoma; collective review.
Internat. Abstr. Surg. 68:1145, 1. 939.
228. - PATEY, D. H. and NURICK, A. W.
Natural history of cistic disease of breast treated conservatively.
Brit. M.J. 1:15, 1. 953.
229. - PAYNE, F. L.
The clinical significance of endometrial hyperplasia.
Am.J. Obst. and Gynec 34:762, 1. 937.
230. - PEARLMAN, W. H., DE HERTOOG, R., LAUMAS, K.R. and PEARLMAN, M.R. Jr.
Metabolism and tissue uptake of estrogen in women with advanced carcinoma of the breast.
J. Clin. Endocr. 29:707 - 720, 1. 969.
231. - PEARSON, O. H., WEST, C. O., and HOLLANDER, U. P.
J.A.M.A., 154, 324, 1. 954.
232. - PEREZ Y PEREZ, F.
Fisiopatología de la reproducción animal.
Segunda Ed. Edit. Científica Médica. Pág. 703, 1. 969.

- 233.- PFEIFFER, C.A. and ALLEN, E.
Attempts to produce cancer in Rhesus monkeys with carcinogenic hydrocarbons and estrogens.
Cancer Res. 8:97, 1. 948.
- 234.- PRAXIS MEDICA
Características de la acción hormonal.
Glándulas Endocrinas. Tomo III, pág. 3105, 1. 960.
- 235.- PRESL, J., HERTZMANN, J., POSPISIL, J., and HORSKY, J.
Blood estrogens during the so called reactive endometrial hiperplasia in the ovariectomized rabbit.
Ust. Peci. Praha. Cs. Gynek. 35:209, 1. 970.
- 236.- PICCO, A., GNAVIM, and PANSA, E.
Research on the promoting action of folliculin in the double mechanism of carcinogenesis of the uterus and vagina in ovariectomized rats.
Cancro 14:279-338, 1. 961. (It).
- 237.- PUJOL-AMAT, P.
Progestágenos de síntesis y función ovárica.
Editado por Lab. Fher. Barcelona. 1. 970.
- 238.- QUADRAS-BORDES, M.L. y M.V.
Hormonas y Cáncer. Contribución al estudio de la etiopatogenia del cáncer de mama.
En Symposium sobre el cáncer de mama, pág. 67. Madrid. 1. 961.
- 239.- RESENDE DE OLIVEIRA, H.M.
Adenocarcinoma e lesões premalignas do endométrio.
X Congreso Hispano-Portugues de Obstetricia y Ginecología. Palma de Mallorca, Oc. 1. 970.
- 240.- RIEHM, H., and STOLL, P.
Geburtsh. Fraventlk, 12, 985, 1. 952.
- 241.- RIVIERE, M.
Proliferations mammaires chez le signe mâle adulte traité par des pellets d'estrogens.
Bull algerien carcinol. 7:25, 1. 954.
- 242.- ROBERTS, D.W.T. and HAYNES, M.
Is there a Stein-Leventhal syndromes?
Brid. Med. J. 1:709, 1. 960.
- 243.- ROBISON, G.A., BUTCHER, R.W. and SUTHERLAND, E.W.
Cyclic AMP.
Ann. Rev. Biochem. 37:149, 1. 968.
- 244.- ROCHEFORT, H. and BAULIEU, E.E.
New in vitro studies of estradiol binding in castrated rat uterus.
Endocrinology, Vol 84, Nº 1, 1. 969.

245. - RODRIGUEZ DE LIMA, G., DELASCID, D. y LUISI, A.
Síndrome de Stein-Leventhal e adenocarcinoma do endometrio. A apresentação de un caso.
Matern. e Inf. (S. Paulo) 24:49, 1.965.
246. - RYAN, K.J. and ENGEL, L.L.
Endocrinology 52:277, 1.953.
247. - RYAN, K.J. and SMITH, O.W.
Biogenesis of esteroid hormones in the human ovary.
Recent. Progr. Hormone Res, 21:367, 1.965.
248. - SACHS, H y MAASS, H.
Epidemiología del carcinoma de la mama en la mujer.
Traducido del Dtsch. Med. Wschr 96:1701, 1.971.
249. - SANCHEZ GARRIDO, F.
El ovario en el adenocarcinoma de endometrio.
Tesis doctoral, Madrid, Abril, 1.964.
250. - SANDER, S.
In vitro uptake of oestradiol in DMBA induced breast tumors of the rat.
Acta path. microbiol. scand. 75:520, 1.969.
251. - SCARPELLINI, L., y ALICINO, R.
Modifications induced by estriol and 17 - beta-estradiol on the genital apparatus of the castrated impuberal female mouse.
Quand. Clin. Gynec. 17:511-8, Sep. 62 (It).
252. - SCHINZINGER.
Über carcinoma mammae.
Verhandl. Deutsch Gesells. Chir. Tomo XVIII pág. 28, 1.889.
253. - SCHMÄHL, D.
Allgemeine Tumoraetiologie. Endogene krebsforschung.
Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. III, 5201 Thieme: Stuttgart 1.971.
254. - SCHNEIDER, G.T. and BECHTEL, M.
Ovarian cortical stromal hyperplasia.
Obstet. Gynec. 8:713, 1.956.
255. - SCHRÖEDER, R.
Anatomische studien zur normalen und pathologischen physiologie des menstruationszyklus.
Arch. F. Gynak. 104:27, 1.915.
256. - SCOTT, R.B. and WHARTON, L.R. Jr.
The effect of excessive diethylstilbestrol on experimental endometriosis in monkeys.
Am.J. Obst. and Gynec. 69:573, 1.955.

257. - SEGAL, S.J., DAVIDSON, O.W. and WADA, K.
Role of RNA in the regulatory action of estrogen.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 54:782, 1. 1965.
258. - SEIDMAN, H.
Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data.
Cancer (Philadelphia) 23:1355, 1. 1969.
259. - SEMB, C.
Pathologico-anatomical and clinical investigations of fibro-adenomatosis cystica mammae
in relation to other pathological conditions in the mamma, especially cancer.
Acta chir. Scandinav. (sup. 10) 64:1, 1. 1928.
260. - SHAW, and DASTUR, B.
The association of certain ovarian cells with endometrial cancer.
Brit. Med. J. 2:113, 1. 1949.
261. - SHEARMAN, R. P. and COX, R. I.
Clinical and chemical correlations in the Stein-Leventhal syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec. 91:747, 1. 1965.
262. - SHEARMAN, R. P., COX, R. I. and GANNON, A.
Urinary pregnanetriolone in the diagnosis of the Stein-Leventhal syndrome.
Lancet, 1:161, 1. 1961.
263. - SHERMAN, A. I. and WOLF, R. B.
An endocrine basis for endometrial carcinoma.
Am. J. Obst. and Gynec. 77:233, 1. 1959.
264. - SHORT, R. V. and FURTHER.
Observations on the defective synthesis of ovarian steroids in the Stein-Leventhal syndrome.
J. Endocr. 24:359, 1. 1962.
265. - SHORT, R. V. and LONDON, D. R.
Defective biosynthesis of ovarian steroids in the Stein-Leventhal syndrome.
Brit. Med. J. 1:1724, 1. 1961.
266. - SINGHAL, R. L. and LAFRENIERE, R.
Induction of uterine phosphofructokinase by cyclic 3'-5' adenosine monophosphate.
Endocrinology 87:1099-1104, 1. 1970.
267. - SMITH, G. V. S.
Carcinoma of the endometrium.
New Engl. J. Med. 255:608, 1. 1941.
268. - SMITH, G. V. S., JOHNSON, L. C. and HERTIG,
Relation of ovarian stromal hyperplasia and thecoma of the ovary to endometrial hyperplasia and carcinoma.
New Engl. J. Med. 226:364, 1. 1942.

269. - SMITH, O.W. and SMITH, G. V.
Urinary oestrogen profiles and etiology of breast cancer.
Lancet. 1:1152. 1. 970.
270. - SMOILOVSKAIA, Eia., VADOVA, Av., PODVALNAIA, Mia, CHACHIBAIA, Ia.
Carcinosarcoma of the breast devolving in monkeys after hiperestrinization and the of radioactive silver.
271. - SOMMERS, S.C. and LOMBARD, O. M.
Cancer associated with ovarian stromal hiperplasia.
Arch. Path. 56:462, 1. 953.
272. - SOMMERS, S.C. and MEISSNER, W.A.
Endocrine abnormalities accompanying human endometrial cancer.
Cancer 10:516, 1. 957.
273. - SOMMERS, S.C. and TELOH, H. A.
Ovarian stromal hyperplasia in breast cancer.
Arch. Path. 53:160, 1. 952.
274. - SOMMERS, S.C. and WADMAN, P.J.
Pathogenesis of polycystic ovaries.
Amer. J. Obstet. Gynec. 72:160, 1. 956.
275. - SPAZIANI, E. y SZEGO, C. M.
The influence of estadiol and cortisol an uterine histamine of the ovariectomized rat.
Endocrinology 63:669, 1. 958.
276. - SPEERT, H.
Corpus cancer: clinical pathological and etiological aspects.
Cancer 1:584, 1. 948.
277. - SPEERT, H.
The normal experimental development of the mammary gland of the Rhesus monkey with some pathological correlations.
Contra-Embryol. Camigie Inst. Washington 32:9 - 65, 1. 948.
278. - SPEERT, H.
Local action for sex hormones.
Physiol. Rev. 28:23, 1. 948.
279. - SPEERT, H.
Carcinoma of the endometrium in young women.
Surg. Ginec and Obst. 88:332, 1. 949.
280. - STEIN, I.F.
Duration of fertility following ovarian wedge resection.
West. J. surg. 72:237, 1. 964.

281. - STEIN, I.F. and LEVENTHAL, M.L.
Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.
Amer. J. Obst. Gynec 219:181, 1.935.
282. - STERNBERG, W.H.
The morphology, androgenic function hyperplasia and tumor of the human ovarian hilus cells.
Amer. J. Path. 25:493, 1.949.
283. - STRADELLA, P. and GUARINO, M.
L'iperplasia ghiandolare atipica dell'endometrio.
Arch. Obstet. Gynec. 69:437, 1.964.
284. - STUMPF, W and ROTH, L.R.
Histochem, Cytochem. 14:274. 1.966.
285. - SUTHERLAND, E.W., ROBISON, G.A. and BUTCHER, R.W.
Some aspects of the biological role of adenosine 3', 5' monophosphate (cyclic AMP).
Circulación 37:279, 1.968.
286. - TACCHI, D.
A case of massive endometrial hyperplasia associated with prolonged stilbestrol administration.
J. Obstet Gynec. Brit. Emp. 65:817, 1.958.
287. - TALWAR, G.P., SEGAL, S.L., EVANS, A. and DAVIDSON, O.W.
Prov. Notl. Acad. Sci U.S.A. 52:1059, 1.964.
288. - TARANCON, I.
El endometrio en las amenorreas secundarias.
Tesis doctoral. Madrid. Oc. 1.971.
289. - TAYLOR, H.C. Jr.
Endometrial hyperplasia and carcinoma of body of the uterus.
Am.J. Obst. and Gynec 23:309, 1.932.
290. - TE LINDE, R.W., JONES, H.W. and GALVIN, G.A.
What are the earliest endometrial changes to justify a diagnosis of endometrial cancer?
Am. J. Obst. and Gynec. 66:953, 1.953.
291. - TIETZE, K.
Ztschr. F. Geburtsh, u Gynäk, 108:79, 1.934.
292. - TOFT, D. and GORSKI, J.
A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 55:1574-1581, 1.966.

293. - TOLBAT.
Citado en Fisiopatología de la reproducción animal. Pérez y Pérez, 1. 969.
294. - TURNER, C.W. and ALLEN, E.
Normal and experimental development of mammary gland of monkey (Macacus Rhesus).
Ant. Rec. 55 (supple):86, 1. 933.
295. - TWOMBLY, M., SCHEINER, S. and LEVITZ, M.
Endometrial carcinoma obesity, and estrogen secretion in Women.
Amer.J.Obst. Gynec. 82:424, 1. 961.
296. - TYLOR, H. B. and CHAMELIAN, D. L.
Endometrial hiperplasia in the young women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 36:659, 1. 970
297. - UFER, J.
Hormonoterapia en Gineco-Obstetricia.
Edit. Alhambra, 3 Ed. española. Madrid, 1. 972.
298. - UI, H. and MUELLER, G. C.
The role of RNA synthesis in early estrogen action.
Prov. Nat. Acad. Sci U.S.A. 50:256-260, 1. 963.
299. - USANDIZAGA POMBO, J. M.
La hiperplasia glandular del endometrio como proceso premaligno.
X Congreso Hispano-Portugues de Obstetricia y Ginecología. Palma de Mallorca, 1. 970.
300. - VAN DYKE, Y. B. and CH'EN, G.
Observations en biochemistry of genital tract of female macaque, particularly during the Menstrual cycle.
Am.J. Anat. 58:4/3, 1. 936.
301. - VAN WAAGENEN, G. and GARDNER, W. U.
Endocrinologia 46:265, 1. 950.
302. - VASS, A.
Occurence of uterine fundus carcinoma after prolonged estrogen therapy.
Am.J. Obst. and Gynec. 58:748, 1. 949.
303. - VATTERONI, M.
Il problema delle precancerosi endometrial nei snoi riflessi istopatologici.
Clin.Obstet. Gynec 67:605, 1. 965.
304. - VERONESSI, U. and PIZZOCARO, G.
Breast cancer in women subsequent to cystic disease of the breast.
Surg. Gynec. and Obt. 126:529, 1. 968.
305. - VIEGAS MENDONÇA, A.
Relação entre a mastopatia fibroquistica e o carcinoma de mama.
J. Soc. Cienc. Med. Lisboa 133:793, 1. 970.
306. - VILLEE, C. A., HAGERMAN, D. D. and JOEL, P. B.
An enzymatic basis for the physiologic funtions of estrogens.
Rec. Prog. Hormone Res 16:46-69, 1. 960.

307. - VINTENBERGER, P.
Action des injections de liquide folliculaire sur la glande mammaire.
Arch. de Biol. Tomo XXXV, pag. 125, 1. 925.
308. - VOKAER, R.
Physiologie endocrinienne de l'ovaire.
Enciclopedia Medico Chirurgica. Tomo I, 30 A²⁰, 1. 968.
309. - VOKAER, A.
La theorie du "second Messenger".
En Mecanismes diations intracellulaires des hormones. R. Vokaer. Masson Ed. Pag. 4. Bruxelles. 1. 970.
310. - WARREN, S.
The relation of "chronic mastitis" to carcinoma of the breast.
Surg. Gynec. and Obst. 71:257, 1. 940.
311. - WASCHKI, G.
The relation between hyperplasia of the endometrium and Corpus Cancer.
Geburtshilfe. U. Frauenheilk 15:557, 1. 955.
312. - WAY, S.
The etiology of carcinoma of the body of the uterus.
J. Obst. and Gynec. Brit. Emp. 61:46, 1. 954.
313. - WELSCH, C.W., NAGASAWA, H. and MEITES, J.
Increased incidence of spontaneous amniary tumors in female rats with induced hypothalamic lesions.
Cancer Res 30:2310, 1. 970.
314. - WILLIAMS, D.
Carcinoma de endometrio.
The Practitioner N° 83, vol. IX. Sept. 1. 972.
315. - WIRA, C.R., ROCHEFORT, H. and BAULIEU, E.E.
Evaluation of tissue steroid binding in vitro.
Karolinska Symposia on research methods in reproductive endocrinology. 3rd. Symposium
In vitro Methods in Reproductive Cell Biology. Enero 25-27, 1. 971.
316. - WOLL, E., HERTIG, A.T., SMITH, G.V. and JHONSON, L.C.
The ovary in endometrial carcinoma.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 56:617, 1. 948.
317. - WOLF, W.
Endocrinologia.
Editorial Salvat, 1. 943.
318. - YAHIA, C., BENIRSCHKE, K., and STURGS, S.
Carcinoma de endometrio.
Progresos de la Ginecología. Ed. Cientifico Médica. Vol III pag. 459, 1. 969.

319. - YAHIA, C. y TAYMOR, M. L.
Variedades del síndrome del ovario poliquístico.
Progresos de la Ginecología. Ed. Científico Médica Vol. IV. pág. 192, 1. 971.
320. - ZONDEK, B.
3 rd. World Congress on Fertil and Steril. Amsterdam. 1. 959.
321. - ZUCKERMAN, S.
Cystic endometrial hyperplasia in a Rhesus monkey.
J. Obs. and Gynec. Of the Brit. Empire. Vol 44, pag. 494, 1. 937.
322. - ZUCKERMAN, S.
The menstrual cycle of the Primates. X The oestrone threshold of the uterus of the Rhesus monkey.
XI. The part played by oestrogenic hormone in the menstrual cycle.
Proc. Roy Soc. London Ser. B. 123:441, 1. 937.
323. - ZUCKERMAN, S. and MORSE, A. H.
Surg. Gynec and Obst. 61:15, 1. 935.

ANEXO BIBLIOGRAFICO

- 1 a. - BARLOW, J.J.
Adrenocortical influences on estrogen metabolism in normal females.
J. Clin. Endcr. 24:586, 1. 964.
- 2 a. - BENNETT, H.S.
Amer. J. Anat. 67:151, 1. 940.
- 3 a. - BOTELLA, J.
Suprarrenales y Función Sexual, la tercera gónada.
Ed. Morata. Madrid, 1. 946.
- 4 a. - BOTELLA, J.
Arch. Gynäk 183:74, 1. 953.
- 5 a. - BOTELLA, J.
Proceed 1st. International Congress of Exfoliative Cytology. Viena 1. 961. Ed. por
Lippincott. Philadelphia, 1. 962.
- 6a .- BOTELLA, J. y CANO MONASTERIO, A.
Gynaecologia 124:466, 1. 947.
- 7 a. - BOTELLA, J. y CANO MONASTERIO, A.
Arch. Med. Exper. 13:65, 75 y 85, 1. 950.
- 8 a. - BULBROOK, R.D. and GREENWOOD, F.C.
Persistence of urinary oestrogen excretion after oophorectomy and adrenalectomy.
Brit. Med. J. 1:662, 1. 957.

- 9 a. - BULBROOK, R. D., GREENWOOD, F. C., HADFIELD, G. J. and SCOWEN, E. F.
Oophorectomy in breast cancer. An attempt to correlate clinical results with oestrogen production.
Brit. Med. J. 5087:7, 1. 958.
- 10 a. - BULBROOK, R. D., GREENWOOD, F. C., HADFIELD, G. J. and SCOWEN, E. F.
Adrenalectomy in breast cancer. An attempt to correlate clinical results with oestrogen production.
Brit. Med. J. 5087:12, 1. 958.
- 11 a. - CADE, S.
En Endocrine Aspects of Breast Cancer, pag. 2, E. S. Livingstone. Edimburgo, 1. 958.
- 12 a. - DICZFALUSY, E. y colb.
En Endocrine Aspects of Breast Cancer, pag. 186. E. S. Livingstone. Edimburgo. 1. 958.
- 13 a. - FALLS, J. L.
Accesory adrenal cortex in the broad ligament.
Cancer 8:143, 1. 955.
- 14 a. - FOLLEY, S. J. and COWIE, A. T.
En Endocrine Aspects of breast Cancer.
Livingstone Lts. Edinburgh and London, 1. 958.
- 14 a. - FOLLEY, S. J. and COWIE, A. T.
En endocrine Aspects of Breast Cancer.
Livingstone Lts. Edinburgh and London, 1. 958.
- 15 a. - GRAHAM, L. S.
Celiac accesory adrenals glands.
Cancer 6:149, 1. 953.
- 16 a. - GREEP, R. O. and DEANE, H. W.
Endocrinology 40:417 y 45:43, 1. 949.
- 17 a. - GROLLAMAN, A.
The Adrenals.
William and Wilkins. Baltimores , 1. 936.
- 18 a. - HOÛSSAY, B. A.
Rev. Soc. Arg. Biol. 29: 170, 1. 953.
- 19 a. - HOWARD, E., and BENUA, R. S.
J. of Anat. 42:157, 1. 950.
- 20 a. - HUDSON, P. H. and LOMBARDO, M. E.
Proc. Soc. exper. Bioland Med. 95:311, 1. 957.

- 21 a. - IRVINE, W. T.
Lancet, 2:791, 1. 961.
- 22 a. - KAMBOURIS, A. A., SALTZSTEIN, H. C. and SCHEINBERG, S.
Amer. J. Surg. 102:651, 1. 961.
- 23 a. - KELLER, M.
Journ. Clin. Endcro. 16:1074, 1. 956.
- 24 a. - KELLER, M., HAUSER, A and WALSER, A.
Journ. Clin. Endcr. 18:1384, 1. 958.
- 25 a. - KOOLF, W. J. and TYOOK, K. B.
Jovm. Clin. Endcro. 10:270, 1. 950.
- 26 a. - LENZI, E.
Acta Ginecologica 9:23, 1. 958.
- 27 a. - LITTLE, C.
Amer. J. Obst. and Gynaec. 61:64, 1. 950.
- 28 a. - LLOYD, C. W.
Journ. Clin. Endcr. 11:871, 1. 951.
- 29 a. - MELLICOW, M. C. and CAHILL, G. F.
Jurn. Clin. Endcr. 10:24, 1. 950.
- 30 a. - RANDALL, C. L. BIRTCH, P. K. and HARKINS, J. L.
Ovarian function after the menopause.
Am. J. Obst. and Gynec. 74:719, 1. 957.
- 31 a. - SANDBERG, H., PAULSEN, C. A., LEACH, R. B. and MADDOCK, W. O.
Estrogen excretion in ovariectomized women receiving adrenocorticotropin.
J. Clin. Endcro. 18:1268, 1. 958.
- 32 a. - STRONG, J. A., BROWN, J. B., BRUCE, J., DOUGLAS, M., KLOPPER, A. and LO-
RAINE, J. A.
Sex-hormona excretion after bilateral adrenalectomy and oophorectomy in patients with
mammary carcinoma.
Lancet 2:955, 1. 956.
32. a. - STRONG, J. A., BROWN, J. B., BRUCE, J., DOUGLAS, M., KLOPPER, A. and LO-
raine, J. A.
Sex. hormona excretion after bilateral.
Lancet 2:955, 1. 956.
- 33 a. - WOLLEY, E. W.
Ann. N.I. Acd. Sci, 50:616, 1. 949.